

Aus dem Physiologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Physiologische Genomik

Vorstand: Prof. Dr. Magdalena Götz

**Einschränkungen der Handmotorik bei Patienten mit
degenerativer Kleinhirnerkrankung während einer
isometrischen Bewegungsaufgabe**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Tobias Franz Meindl

aus

München

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. Dieter F. Kutz
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Stefan Glasauer
	Prof. Dr. Joachim Hermsdörfer
	Prof. Dr. Klaus Jahn
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	12.03.2015

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern dafür, dass sie mir ermöglicht haben, mich während meines Studiums ausschliesslich auf Studium und Dissertation konzentrieren zu können. Mein Dank gilt außerdem Herrn Professor Dr. Florian Kolb und Herrn Privatdozent Dr. Dieter Kutz für die fachlich anregende und menschlich herzliche Betreuung während aller Stufen des Anfertigens dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	10
1.1. Einleitendes Beispiel	10
1.2. Handmotorik - Repräsentation im ZNS	12
1.2.1. Kortikale Einflüsse	12
1.2.2. Subkortikale Einflüsse	13
1.3. Das Kleinhirn	14
1.3.1. Anatomie und Physiologie	14
1.3.2. Ataxien	20
1.4. Lernen	21
1.4.1. Kleinhirnbeteiligung am Lernen	22
1.5. Fragestellung	24
2. Methoden	26
2.1. Versuchsteilnehmer	26
2.2. Versuchsaufbau	28
2.3. Versuchsablauf	30
2.3.1. Die „Himbeer-Aufgabe“	30
2.3.2. Assoziatives Lernen	32

Inhaltsverzeichnis

2.4.	Analyse der Bewegungsdekomposition	34
2.5.	Untersuchung des assoziativen Lernens	37
2.6.	Beurteilung der Effizienz der Kopplung von Griffkraft und Zugkraft	41
2.7.	Ausschluss von Durchläufen	44
3.	Ergebnisse	46
3.1.	Bewegungsdekomposition	46
3.2.	Effizienz der Kopplung von Zugkraft und Griffkraft	55
3.3.	Assoziatives Lernen	65
3.3.1.	Assoziatives Lernen - Gruppenvergleich	65
3.3.2.	Spezifität des Klassifikationsalgorithmusses	72
4.	Diskussion	76
4.1.	Methodenkritik	76
4.1.1.	Bewegungsdekomposition - Erläuterung der Modellverbesserung	76
4.1.2.	Bewegungseffizienz - Erklärungen zur SFA	78
4.1.3.	Assoziatives Lernen - Begründung des Algorithmus	81
4.2.	Bewegungsdekomposition	82
4.2.1.	Vorherige Studien	84
4.2.2.	Interne Forward-Modelle	85
4.3.	Griffkraft-Lastkraft-Kopplung	88
4.3.1.	Forward-Modelle	89
4.3.2.	Bildgebungsstudien an gesunden Probanden	89
4.3.3.	Vergleich mit vorherigen Ergebnissen zur Griffkraft-Lastkraft-Kopplung	90

Inhaltsverzeichnis

4.4. Assoziatives Lernen	93
4.4.1. Bezug zu internen Modellen	94
4.4.2. Vorherige Ergebnisse zum assoziativen Lernen	95
4.4.3. Einordnung des Ergebnisses	96
4.5. Zusammenfassung	101
Literatur	105
Anhang A. Problematik der Bewegungsdekomposition	113
Anhang B. Details zu Stochastic-Frontier-Modellen	117
Anhang C. Publikationen	120
Anhang D. Erklärungen	122

Abbildungsverzeichnis

1.1. Aufbau der Kleinhirnrinde	15
2.1. Technische Vorrichtungen	29
2.2. Körperhaltung während des Experiments	30
2.3. Aufgabenstellung	32
2.4. Modellhafter CSUS-Durchgang	33
2.5. Zugkraftverlauf in Einzeldurchgängen	35
3.1. Zugkraftverlauf beim Patienten CBL 4	48
3.2. Zugkraftverlauf beim Probanden CTRL 4	49
3.3. Werte für $R^2_{\text{LinearTrend}}$ und $R^2_{\text{TwoSpline}}$ in den Einzeldurchgängen . .	50
3.4. Modellschätzungen der Zugkraft	51
3.5. Steigungen in Abschnitt 1 und 2	54
3.6. Griffkraftverlauf	56
3.7. Effizienz, Darstellung der Rohdaten und der SFA-Geraden	59
3.8. Zusammenhang von ϵ und PE	62
3.9. Bewegungseffizienz in Abschnitt 2	65
3.10. CSUS-Zeitfenster, alle Durchgänge des Probanden CTRL 1	66

Abbildungsverzeichnis

3.11. Klassifikation der Durchläufe von CTRL 1	67
3.12. CSUS-Zeitfenster, alle Durchgänge des Patienten CBL 1	68
3.13. Klassifikation der Durchläufe von CBL 1	69
3.14. CR-Inzidenzen, Gruppenvergleich	71
3.15. CR-Inzidenzen je Block	72
3.16. Beispiele falsch positiv klassifizierter USalone-Durchläufe	75
A.1. Einflussfaktoren für die Modellverbesserung, Veranschaulichung an Einzeldurchgängen	115
A.2. Verbesserung durch ein Two-Spline-Modell - Zusammenschau	116
B.1. SFA-Modelle im Vergleich mit Kleinstquadratregressions-Modellen .	119

Tabellenverzeichnis

2.1. Patientenkollektiv	27
2.2. Probandenkollektiv	28
2.3. Abfolge der Stimulationsmodi	33
2.4. Anzahl der untersuchten Durchläufe	45
3.1. Ergebnisse der Dekompositionsanalyse	52
3.2. Ausgangsdaten der SFA-Modelle	57
3.3. Ergebnisse der Effizienzanalyse in Abschnitt 2	64
3.4. Ergebnis des assoziativen Lernens: CR-Inzidenzen	70
3.5. Falsch klassifizierte USalone-Durchläufe	74
4.1. Klassische Konditionierung in cerebellären Patienten - Vorherige Studien	97
B.1. SFA: Modellparameter	118

1. Einführung

1.1. Einleitendes Beispiel

Ein Beispiel für die Herausforderungen der Sensomotorik ist das Geigespielen. Ein Ton kann hier lauter werden, indem entweder aus dem Handgelenk heraus größerer Druck auf Bogen und Saite ausgeübt, der Bogen näher am Steg geführt, oder schneller gestrichen wird. Ein Musiker wird sich wahrscheinlich für eine Kombination aus Allem entscheiden. Tatsächlich setzt sich also das Geigespielen, wenn es insgesamt auch motorisch schwierig erscheinen mag, aus vielen einfachen Bewegungen zusammen.

Am Beispiel des Geigespielens werden noch weitere Konzepte der Sensomotorik verständlich. So benötigt ein Geigenspieler eine Vorstellung von der Länge seines Bogens, um intuitiv zu wissen, wann er in die andere Richtung streichen muss, sowie der Größe seiner Geige, um zu wissen, wohin er mit der linken Hand greifen muss, um welchen Ton zu produzieren. Er verfügt also über ein internes Modell der Geige. Für das Erzeugen eines gewünschten Tons steht dem Musiker ein sogenanntes inverses Modell zur Verfügung (Wolpert u. a., 1998, Review). Inverse Modelle erzeugen die für eine gewünschte sensorische Folge nötigen Motorbefehle. Diese Motorbefehle sind zunächst reine Feed-Forward-Motorbefehle. Eine weitere

1. Einführung

Art von internen Modellen sind interne Forward-Modelle. Forward-Modelle prognostizieren die sensorische Folge eines Motorbefehls. Spielt der Musiker falsch und hört einen anderen Ton als vom internen Forward-Modell vorhergesagt, kann er dieses Feedback nutzen, um sich momentan zu korrigieren, also einen neuen, diesmal einen Feedback-Motorbefehl, zu generieren. Zudem wird er nach einem falschen Ton lernen, wohin er beim nächsten Mal drücken muss, um sofort den richtigen Ton zu erzeugen.

Spielt der Geiger in einem Orchester, steht er zum Beispiel vor der Aufgabe, im richtigen Moment einzusetzen. Wann genau, teilt ihm der Dirigent mit. Kennt der Geiger das Stück bereits recht gut, wird er zum Beispiel wissen, dass kurz vor seinem Einsatz die Flötengruppe zu spielen beginnt. Für den Musiker ist es wichtig, den Zusammenhang vom Spiel der Flötengruppe und seinem Einsatz zu erlernen, um nicht mehr allzu konzentriert auf den Dirigenten achten zu müssen. Diese Art von Lernen bezeichnet man als assoziatives Lernen.

Während des Spiels muss der Geiger Information aus den Sinneszellen seiner Finger, seiner Gelenke und Muskeln, Gehörtes und Gesehenes integrieren, womit klar wird, dass viele Teile des ZNS an der Steuerung der Handmotorik beteiligt sind und sinnvoll aufeinander abgestimmt werden müssen. In der vorliegenden Arbeit soll der Beitrag des Kleinhirns zu Hand-Bewegungen näher charakterisiert werden.

1.2. Handmotorik - Repräsentation im ZNS

1.2.1. Kortikale Einflüsse

Das Handareal nimmt einen beträchtlichen Teil des primär-motorischen Kortex ein. Gerade für das Handareal ist bekannt, dass es neben einer Ansteuerung der Motorneurone über spinale Interneurone eine direkte Verschaltung von Pyramidenbahnzellen auf α -Motorneurone gibt. Diese direkte Verschaltung ist phylogenetisch jung und geht mit größerer Geschicklichkeit einher (Alstermark und Isa, 2012, Review). Die Pyramidenbahn setzt sich aber nur zu etwa einem Drittel aus Efferenzen des primär motorischen Kortex zusammen. Zu gleichen Teilen geht sie von prämotorischen Arealen sowie vom primär sensorischen Kortex aus (Dum und Strick, 2002). Das Verständnis des funktionellen Aufbaus der motorischen Kortexareale hat sich in den letzten Jahren unter anderem durch Experimente mit elektrischer Mikrostimulation an Primaten verbessert. Kurze Stimulationsdauern (ca. 50 ms) führen nur zu Muskelzuckungen. Stimulationsdauern von etwa 500 ms können dagegen komplexe Bewegungen, zum Beispiel das Heranführen des Armes zum Mund, hervorrufen (Graziano u. a., 2002). Ähnliche komplexe Bewegungen ergaben sich auch nach Stimulation in prämotorischen Arealen, sowie im posterioren Parietalkortex (Kaas u. a., 2012). Erklärt wird das Auftreten ganzer Bewegungsmuster dadurch, dass mit langen Stimulationsdauern nicht nur einzelne Motorneurone, sondern das gesamte für eine Bewegung nötige Netzwerk aktiviert wird (Kaas u. a., 2012).

Für den primär-motorischen Kortex ist bisher keine völlig eindeutige somatotopische Gliederung bekannt. Es zeigte sich eine Vielzahl von Überlappungen und

1. Einführung

Mehrfachrepräsentationen der Muskeln. Die Ergebnisse der Versuche mit langdauernder Mikrostimulation legen eine andere Betrachtungsweise der funktionellen Organisation des motorischen Kortex nahe: Distinkte Kortexareale sind für bestimmte gezielte Bewegungen zuständig. Sie beinhalten Zellen für alle an der gesamten Bewegung beteiligten Muskelgruppen (Kaas u. a., 2012).

1.2.2. Subkortikale Einflüsse

Die durch elektrische Aktivierung von Netzwerken hervorgerufenen Bewegungen können als vorgefertigte Bewegungsgrundmuster gesehen werden. Um ein für eine bestimmte Situation angemessenes Bewegungsprogramm zu erzeugen, besteht die Aufgabe, die richtige Schablone auszuwählen, sie zu modifizieren und gegebenenfalls mit anderen Schablonen zu kombinieren. Hieran sind subkortikale Strukturen beteiligt.

Die beiden prominentesten Strukturen sind das Kleinhirn und die Basalganglien. Die Basalganglien haben - stark vereinfacht betrachtet - zwei Aufgaben: Einerseits sind sie für die Initiation von Bewegungen zuständig. Gleichzeitig müssen sie momentan nicht sinnvolle Bewegungen unterdrücken. Verdeutlicht werden die beiden Rollen durch Symptome zweier Krankheiten. Bei Morbus Parkinson ist vor allem die Bewegungsinitiation eingeschränkt, bei den Dystonien die Bewegungsinhibition. Beispiele für Dystonien der Hand sind der Schreibkrampf sowie Musikerdystonien etwa bei Pianisten oder Violinisten.

Die Rolle des Kleinhirns im Rahmen der Motorik scheint die Feinsteuerung der

1. Einführung

Bewegung zu sein, gewissermaßen also die Auswahl der genau passenden Schablone und ihr Feinschliff.

1.3. Das Kleinhirn

1.3.1. Anatomie und Physiologie

Das Kleinhirn beinhaltet mehr als die Hälfte aller Neurone des ZNS. Hervorzuheben ist an ihm eine überaus gleichmäßige Organisation seines Kortex. Die Gleichmäßigkeit des Aufbaus legt nahe, dass die Informationsverarbeitung an jeder Stelle im Kleinhirn prinzipiell gleich funktioniert.

Makroskopisch sind Kleinhirnerne und Kleinhirnrinde zu unterscheiden. Die Kleinhirnrinde ist dreischichtig aufgebaut (Abb. 1.1). Innen befindet sich die Körnerzellschicht, gefolgt von der Schicht der Purkinje-Zellen, den prominentesten Zellen des Kleinhirns, und ganz außen der Molekularschicht. Die Axone der Körnerzellen bilden die Parallelfasern, die im Kortex nach oben (außen) hin aufsteigen. Da die Rinde gleichmäßig aufgebaut ist, ergeben sich Unterschiede in der Funktion allein aus dem Ort der Eingänge, bzw. dem Projektionsort der Ausgänge.

1. Einführung

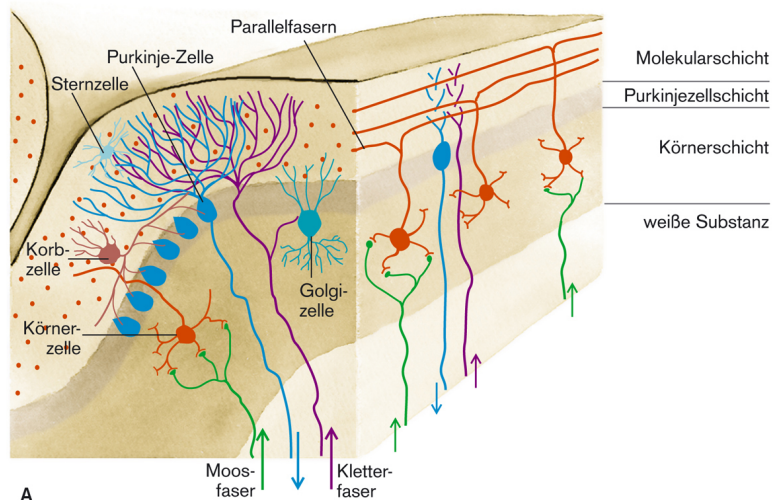


Abbildung 1.1.: Aufbau der Kleinhirnrinde. Golgi-, Stern- und Korbzellen sind inhibitorische Interneurone und werden im Text ausschließlich so bezeichnet. Die Abbildung ist dem Lehrbuch von Klinka u. a., 2005, S. 770 mit freundlicher Genehmigung der Georg Thieme Verlag KG entnommen.

Medial posterior befindet sich das Vestibulocerebellum, für das ein Austausch mit dem Gleichgewichtsorgan besteht, dann dorsal dazu das Spinocerebellum, zuständig für Gang- und Standmotorik und die Kontrolle aktuell laufender Bewegungen, und das Cerebrocerebellum am weitesten lateral, zuständig für Feinmotorik und höhere kognitive Funktionen. Jedem funktionellen Gebiet sind unterschiedliche Kerne im Kleinhirnmark zugeordnet: Dem Vestibulocerebellum der Ncl. fastigii und die Vestibulariskerne, dem Spinocerebellum die Ncll. globulus und emboliformis, dem Cerebrocerebellum der Ncl. dentatus.

Funktionell und anatomisch können zwei Arten von Eingängen unterschieden werden: Moos- und Kletterfasern. Zunächst zu den Moosfasern. Ihr Ursprung liegt in den Vestibulariskernen, den okulomotorischen Hirnstammarealen, dem Rückenmark über die Tractus spinocerebellares, und, nach Umschaltung in den

1. Einführung

Ponskernen, dem Großhirnkortex. Die Informationen, die dem Kleinhirn über die Moosfasern mitgeteilt werden, sind vielfältiger Natur. Dem Vestibulocerebellum werden Informationen aus dem Gleichgewichtsorgan, dem Spinocerebellum Informationen aus Sinneszellen in Haut, Muskeln und Gelenken mitgeteilt. Das lateral liegende Cerebrocerebellum erhält Afferenzen hauptsächlich aus dem Großhirn. Die Moosfasern geben Kollateralen zu den Kleinhirnkernen ab, und enden an den Körnerzellen des Kleinhirnkortex. Die Axone der Körnerzellen sind die Parallelfasern des Kleinhirnkortex.

Eine weitere Art von Eingängen sind die Kletterfasern. Sie entstammen der unteren Olive. Während Bewegungen sind die Kletterfasern normalerweise nicht aktiv. Unerwartetes Anstoßen während einer Armbewegung etwa könnte jedoch zu einer Aktivität der Kletterfasern führen. Über die Kletterfasern erhält das Kleinhirn demnach ein Fehlersignal (Ekerot u. a., 1997). Ein olivo-cerebelläres Axon gibt Kollateralen an die Kleinhirnerkerne ab, und zweigt sich in etwa 15-20 Kletterfasern auf. Jede Kletterfaser erreicht eine Purkinje-Zelle sowie benachbarte inhibitorische Interneurone. Etwa 200 benachbarte Purkinje-Zellen und die zugehörigen Interneurone, die von funktionell ähnlich beeinflussten Kletterfasern innerviert werden (Dean u. a., 2010), bezeichnet man als cerebellären Mikrokomplex.

Die Efferenzen des Kleinhirns gehen mit der teilweisen Ausnahme des Vestibulocerebellums von den Kleinhirnkernen aus. Projektionsgebiete sind der Hirnstamm mit seinen okulomotorischen Zentren, der *Formatio reticularis*, der unteren Olive

1. Einführung

und dem Nucleus ruber, sowie der Thalamus.

Über den Thalamus ist das Kleinhirn mit einer Vielzahl von Großhirnarealen verbunden. Verbindungen bestehen unter anderem mit präfrontalen Arealen, dem Hippocampus, dem Occipitallappen und sensomotorischen Arealen. Gerade die sensomotorischen Kortexareale sind intensiv mit dem Kleinhirn verknüpft: Die Kleinhirninformationen erreichen sowohl primär- als auch supplementär-motorische Areale sowie den posterioren Parietalkortex (Middleton und Strick, 1998). Wichtig ist, dass die Großhirnareale, die Efferenzen an das Kleinhirn schicken, von Efferenzen aus genau den Kleinhirnarealen, zu denen sie projiziert hatten, erreicht werden. Auf diese Weise bildet sich eine Vielzahl geschlossener cortiko-cerebellärer Schleifen aus (Middleton und Strick, 1998).

Nachdem die Afferenzen und Efferenzen besprochen wurden, ist ein Blick zurück auf den Aufbau der Rinde nötig, um die Informationsverarbeitung im Kleinhirn zu verstehen. Die Purkinjezellschicht besteht aus sagittal spalierobstartig angeordneten Purkinje-Zellen. Zwischen ihren Dendriten verlaufen die Parallelfasern. Eine Purkinjezelle bildet Synapsen mit bis zu 250.000 Parallelfasern (Barlow, 2005, S. 23). Zusätzlich bildet jede Purkinjezelle Synapsen mit einer einzigen Kletterfaser. Sowohl Kletter- als auch Parallelfasern haben erregenden Einfluss auf Purkinjezellen. Es werden zwei Arten von Aktionspotentialen der Purkinjezellen unterschieden: Complex-Spikes und Simple-Spikes. Complex-Spikes sind Folge der Erregung durch Kletterfasern. Complex-Spikes treten selten auf und ihr Auftreten ist gefolgt von einem Rückgang der Simple-Spike-Aktivität. Simple-Spikes werden spontan generiert und ihre Frequenz in beide Richtungen moduliert (Dean u. a.,

1. Einführung

2010).

Dean u. a., 2010 bezeichnet die Funktionsweise des cerebellären Schaltkreises als „Dekorrelation“. Parallel- und Kletterfasern enden sowohl an Purkinjezellen als auch an inhibitorischen Interneuronen. Fallen an einer dieser beiden Neuronen Parallelfaser- und Kletterfasererregung zusammen, erhält das postsynaptische Neuron zwei Informationen. Es ist am Ablauf einer Handlung beteiligt (Aktivität der Parallelfasern), und es erhält die Mitteilung, dass ein Fehler aufgetreten ist (Aktivität der Kletterfasern). Die Stärke der Synapsen zwischen Parallelfaser und Interneuron oder Purkinjezelle wird deshalb verringert (Long Term Depression, LTD), (Dean u. a., 2010).

Für die Purkinjezelle hat die Verringerung des synaptischen Gewichts an diesen Synapsen zwei mögliche Folgen. Entweder ihre Aktivität wird verringert (Zusammenfallen von Parallelfaser- und Kletterfaser-Eingang an der Purkinjezelle) oder erhöht (Zusammenfallen der Parallelfaser- und Kletterfasereingänge am inhibitorischen Interneuron). Dies hat Auswirkung nicht nur auf die Purkinjezelle selbst, sondern auf die Aktivität in der gesamten cortiko-cerebellären Schleife. Veränderungen der Aktivität finden so lange statt, bis die Schleifenaktivität nicht mehr mit einem Fehlersignal korreliert und die Schleife, in die die Purkinjezelle eingebunden ist, folglich korrekt arbeitet (Dean u. a., 2010).

Für die Steuerung der Motorik ist der Aufbau über Schleifen aus folgendem Grund wichtig: Zu Beginn einer Bewegung besteht nur der Wunsch, welche Folge eine motorische Handlung haben soll. Es wird also eine Vorhersage über die sensorischen Folgen erstellt, ein internes Forward-Modell. Trifft diese Vorhersage

1. Einführung

nicht ein, könnte es zu einem Fehlersignal im beteiligten Mikrokomplex kommen, weshalb die Aktivität der beteiligten Schleife verändert wird, und zwar so lange, bis die zum gewünschten Erfolg notwendigen motorischen Befehle erzeugt worden sind (Dean u. a., 2010).

Interne Forward-Modelle sind für die Handmotorik wichtig, denn die „echten“ propriozeptiven Rückmeldungen erreichen das ZNS erst um ca. 100 ms verspätet (Johansson und Westling, 1988b). Vorhersagen über die Folgen eines Motorbefehls würden das ZNS weniger abhängig von propriozeptiven Rückmeldungen machen, und es könnten schnell Korrekturmaßnahmen ergriffen werden. Hinweise auf die Kleinhirnbeteiligung an solchen Vorhersagen ergeben sich zum einen aus tierexperimentellen Untersuchungen: in elektrophysiologischen Ableitungen an Affen konnte eine Korrelation der Simple-Spike-Aktivität mit zukünftigen Fehlern einer Bewegung nachgewiesen werden (Popa u. a., 2013). Dies ermöglicht es dem ZNS, schon neue Motorbefehle für die Korrektur des Fehlers zu erstellen, bevor der Fehler tatsächlich auftritt. Auf diese Weise können die Folgen eines fehlerhaften Motorbefehls frühzeitig abgefangen werden. Zum anderen liefern auch Experimente mit Patienten mit degenerativer Kleinhirnerkrankung Hinweise auf eine Kleinhirnbeteiligung an der Abschätzung der Folgen von Handlungen. In einem Experiment zur antizipativen Griffkraftsteuerung sollten Probanden ein Gewicht in einen von der anderen Hand gehaltenen Behälter fallen lassen. Damit wurde der Behälter schwerer und die Griffkraft musste erhöht werden, damit der Behälter nicht aus der Hand glitt. Ließen gesunde Probanden selbst das Gewicht in den Behälter fallen, dann stieg die Griffkraft der haltenden Hand früher an, als wenn ein Experimentator das Gewicht fallen ließ. Bei Kleinhirnpatienten dagegen kam es nicht zu diesem antizipativen Anstieg der Griffkraft (Nowak u. a., 2004). Kleinhirnpatienten

1. Einführung

sind also darin beeinträchtigt, die Folgen ihrer motorischen Handlungen frühzeitig abzuschätzen und Konsequenzen daraus zu ziehen.

1.3.2. Ataxien

Ataxie (gr. ataxia: Unordnung) bezeichnet die Unfähigkeit, koordinierte Bewegungen auszuführen. Die Ursachen können in der mangelnden Fähigkeit, motorische Befehle für geordnete Bewegungen zu generieren, oder in der Unmöglichkeit, propriozeptive Informationen adäquat zu verrechnen, liegen. Im Folgenden wird nur auf cerebelläre Ataxien eingegangen. Hier können erworbene Ataxien zum Beispiel nach Tumoren, paraneoplastische und alkoholbedingte cerebelläre Degeneration, MSA-c (Multisystematrophie vom cerebellären Typ), sowie die hereditären Ataxien unterschieden werden. Letztere unterteilen sich wiederum in autosomal rezessive und dominante Ataxien. Autosomal rezessive Ataxien treten meist bei eher jungen Patienten auf und haben einen schwereren Verlauf. Pathologische Veränderungen finden sich nicht nur im Kleinhirn, sondern auch in anderen Teilen des ZNS, und sogar, wie im Fall der Friedreich-Ataxie, zum Beispiel, in Herzmuskelzellen (Anheim u. a., 2012, Review).

Die autosomal dominanten Ataxien treten meist erst im Erwachsenenalter auf. Sie betreffen meist nicht nur das Kleinhirn, sondern auch weitere Teile des ZNS. Aus den Symptomen von Patienten mit Ataxien sind aber nur dann Rückschlüsse auf die Kleinhirnfunktion möglich, wenn die Erkrankung selektiv das Kleinhirn betrifft. Dies ist für die drei folgenden Entitäten der Fall: Der Spinocerebellären Ataxie Typ 6 (SCA6) wird zugeschrieben, relativ selektiv das Kleinhirn zu befall-

1. Einführung

len, wobei allerdings zusätzlich eine leichte Einschränkung der Somatosensibilität bestehen kann (Seidel u. a., 2012). Genotypisch ist eine Trinukleotidexpansion in einem auf Purkinjezellen exprimierten Ca^{++} -Kanal verantwortlich. Phänotypisch ähnlich ist die Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia Type III (ADCA-III), für die mehrere Genotypen bekannt sind, sowie die Sporadic Adult Onset Ataxia of Unknown Aetiology (SAOA). Bei der SAOA handelt es sich um eine idiopathische degenerative Ataxie, die nicht auf eine MSA-c zurückzuführen ist.

Da das Kleinhirn in eine Vielzahl von Korto-Cerebellären Schleifen eingebunden ist, sind die Symptome von Patienten mit degenerativer Kleinhirnerkrankung vielfältig. Neben motorischen Einschränkungen kann es auch zu kognitiven Einschränkungen kommen (Timmann u. a., 2010), was aber nicht unumstritten ist (Haarmeier und Thier, 2007). Ein Ausfall des Kleinhirns führt auch nie zu einem vollständigen Ausfall eines Netzwerkes, sondern lediglich zu einer Beeinträchtigung seiner Funktion. Verschiedene Netzwerke können bei Kleinhirnerkrankungen in unterschiedlichem Ausmaß betroffen sein. Den Netzwerken steht an unterschiedlichen Stellen Plastizität zur Verfügung. Auch das Ausmaß der Kompensation kann von Patient zu Patient verschieden sein. Daher ist eine große Heterogenität der Symptomausprägung zu erwarten.

1.4. Lernen

„Learning is the process of acquiring knowledge about the world“ (Kandel u. a., 1991, S. 997). Der Speicherort des erworbenen Wissens ist das Gedächtnis. Das Gedächtnis kann deklarativ sein, wenn das Wissen verbal wiedergegeben werden

1. Einführung

kann, oder prozedural, wenn es sich zum Beispiel um Wissen handelt, wie Bewegungen ausgeführt werden sollen.

Assoziatives Lernen bezeichnet das Erkennen des Zusammenhangs zwischen zwei Reizen. Ein Beispiel ist hier die klassische Konditionierung nach Pavlov (Pavlov, 1927). Bei seinem berühmten Versuch hörten Hunde, bevor ihnen Futter vorgesetzt wurde, eine Glocke läuten. Nach einiger Zeit genügte es, lediglich die Glocke läuten zu lassen, um einen Speichelfluss hervorzurufen. Die Hunde hatten also den zeitlichen Zusammenhang der beiden Reize gelernt. Daneben existiert sogenanntes adaptives Lernen. Beim adaptiven Lernen geht es um Optimierungsleistungen, beispielsweise zu lernen, einen Tennisball so zu schlagen, dass er immer öfter genau auf der Grundlinie aufkommen wird.

1.4.1. Kleinhirnbeteiligung am Lernen

Der Nachweis von assoziativem Lernen erfolgt über die Methode der klassischen Konditionierung. Bei der klassischen Konditionierung ist der „eigentliche“ Reiz der unkonditionierte Reiz, der US. Die Reaktion auf diesen Reiz ist die unkonditionierte Reaktion, UR (bei Pavlov: Essen (als US) und Speichelfluss (als UR)). Während des Konditionierungsvorgangs kann nun ein zunächst neutraler Reiz zu einem konditionierenden Reiz, einem CS entwickeln. Bewirkt ein CS dann schon eine der UR ähnlichen Reaktion, wird diese als CR bezeichnet (bei Pavlov: Glockenläuten (als CS) und ohne Essensgabe einsetzender Speichelfluss (als CR)). Die Beteiligung des Kleinhirns am assoziativen Lernen ist in zahlreichen Studien zur

1. Einführung

klassischen Konditionierung reaktiver Aufgaben untersucht worden. Beispiele sind der Lidschlussreflex (Topka u. a., 1993; Woodruff-Pak u. a., 1996), Reaktionen auf Perturbationen des Gleichgewichts (Kolb u. a., 2004) und der Flexorreflex (Timmann u. a., 2000; Timmann u. a., 2013). Für den Lidschlussreflex liegen auch tierexperimentelle Studien (Woodruff-Pak u. a., 1990) sowie fMRT-Studien an Menschen vor (Ramnani u. a., 2000, an Gesunden), (Gerwig u. a., 2005, an Patienten nach Kleinhirnfarkt) (als Auswahl). Es scheinen der Kleinhirnkortex zum Lernen des Zusammenhangs von CS und US und die Kleinhirnerne zum Speichern der Assoziation relevant zu sein (Gerwig u. a., 2007, Review). Genauso wichtig wie das Erlernen ist auch das „Entlernen“ eines Zusammenhangs: Hört der Zusammenhang von CS und US auf zu existieren, so muss auch die Reaktion auf den CS zukünftig unterbleiben. Kleinhirnpatienten scheinen weniger gut in der Lage zu sein, die CR schnell wieder zu unterdrücken (Bracha u. a., 2000).

Eine Kleinhirnbeteiligung ist auch am adaptiven Lernen vorhanden. In einem Wurfexperiment sollten Probanden Dartpfeile werfen. Nach einigen Würfen bekamen sie eine Prismen-Brille aufgesetzt. Gesunde Probanden warfen dann zunächst seitlich versetzt auf das Ziel, lernten aber sukzessive wieder, das Ziel zu treffen. Patienten mit einer Degeneration der unteren Olive, also mit einer funktionellen Beeinträchtigung des Kleinhirns, warfen stets versetzt auf das Ziel. Eine Adaptation auf den wegen des Prismas versetzten Strahlengang trat also nicht ein (Thach u. a., 1992).

1.5. Fragestellung

Bislang wurden Beeinträchtigungen der Handmotorik von Patienten mit Kleinhirnerkrankung in zwei Arten von Bewegungsaufgaben untersucht. Bei der ersten Klasse ging es entweder um kurze unidirektionale (Müller und Dichgans, 1994; Fellows u. a., 2001; Nowak u. a., 2002; Brandauer u. a., 2008), oder um zyklische (Rost u. a., 2005; Brandauer u. a., 2010) willkürliche Bewegungen, bei denen die einzelnen Bewegungsphasen ebenfalls kurz waren. Bei der zweiten Klasse von Experimenten wurden reflektorische Bewegungen untersucht (Nowak u. a., 2004). Ebenso wurde Kleinhirnbeteiligung am assoziativen Lernen im Rahmen von Schutzreflexen der Stand- und Gang-Motorik (Timmann u. a., 2000; Timmann u. a., 2013; Kolb u. a., 2004) sowie des Lidschlussreflexes (Topka u. a., 1993; Daum u. a., 1993; Woodruff-Pak u. a., 1996; Ramnani u. a., 2000; Gerwig u. a., 2005) bereits in mehreren Studien untersucht.

Für die vorliegende Arbeit wird eine neue Bewegungsaufgabe entwickelt, die „Himbeer-Aufgabe“. Sie stellt eine isometrische Bewegungsaufgabe mit längerer Dauer als in den vorherigen Experimenten dar. Versuchsteilnehmer müssen mit kontinuierlich steigender Kraft an einem Metallstab ziehen, ehe dieser sich schließlich zu einem zunächst unvorhersehbaren Zeitpunkt zu bewegen beginnt. Dann soll die Stabbewegung unmittelbar gestoppt werden. Bei einigen Durchläufen geht dem Beginn der Stabbewegung ein Ton voran. Sofern assoziatives Lernen stattfindet, kann der Zeitpunkt der Stabbewegung für den Studienteilnehmer vorhersehbar werden. Für Rückschlüsse auf die Kleinhirnfunktion werden den Daten einer Gruppe von 11 Patienten mit degenerativen Kleinhirnerkrankungen die Daten von 11 Kontrollprobanden vergleichbaren Alters, gleichen Geschlechts und

1. Einführung

gleicher Händigkeit gegenübergestellt. Untersucht werden sollen die drei folgenden Aspekte der Beeinträchtigung:

Erstens wird die Frage gestellt, ob Kleinhirnpatienten Schwierigkeiten haben, eine kontinuierlich steigende Kraft zu erzeugen.

Zweitens soll untersucht werden, inwiefern Kleinhirnpatienten beeinträchtigt sind die Zugkraft mit der Griffkraft, die sie auf den Stab ausüben, koordiniert zu erhöhen.

Drittens soll untersucht werden, ob Kleinhirnpatienten Beeinträchtigungen des assoziativen Lernens während der „Himbeer-Aufgabe“ aufweisen.

Damit wird erstmalig die Kleinhirnbeteiligung an der Handmotorik während einer Bewegungsaufgabe längerer Dauer sowie assoziatives Lernen während einer nicht-reflektorischen Bewegung untersucht.

2. Methoden

2.1. Versuchsteilnehmer

Die Studie wurde mit Einverständnis der Ethikkommission der LMU München durchgeführt (Nr. 354-06). An ihr nahmen insgesamt 11 Patienten (7w + 4m, Durchschnittsalter $51,0 \pm 12,0$ Jahre), die unter degenerativen Kleinhirnerkrankungen leiden, teil. Die Schwere der Erkrankung wurde mittels des SARA- (Schmitz-Huebsch u. a., 2006) und des ICARS-Scores (Trouillas u. a., 1997) bewertet (Tab. 2.1). Es wurden weiterhin Teilscores gebildet, die lediglich die Beeinträchtigung der Motorik des Arms reflektieren. Für die ICARS-Scores ist dies die Summe der Tests 10 bis 13, für die SARA-Scores die Summe der Tests 5 bis 7. Der Patientengruppe wurde ein Kollektiv gesunder Kontrollpersonen gleichen Geschlechts und vergleichbaren Alters gegenübergestellt. Der durchschnittliche Altersunterschied betrug $1,12 \pm 0,7$ Jahre (Tab. 2.2). Alle Patienten und Kontrollpersonen waren Rechtshänder.

Person	Geschlecht	Alter	Diagnose	ICARS-Score			SARA-Score		
				total	oberere Extremität		total	oberere Extremität	
					rechts	links		rechts	links
CBL 1	m	55,2	SAOA	18,0	1,0	1,0			
CBL 2	w	41,0	SAOA	43,0	5,0	7,0	15,5	4,0	7,0
CBL 3	w	62,6	SAOA	18,5	2,0	3,0	9,5	3,0	3,0
CBL 4	m	45,2	ADCA-III	30,5	2,0	3,0	10,0	2,0	2,0
CBL 5	w	30,9	SAOA	39,5	5,0	7,0	12,5	3,0	5,0
CBL 6	w	55,2	ADCA-III	17,0	7,0	5,0	5,5	4,0	3,0
CBL 7	w	69,8	SAOA	27,0	3,0	3,0	10,0	3,0	3,0
CBL 8	w	42,9	ADCA-III	25,0	3,0	3,0	9,5	3,0	3,0
CBL 9	m	46,2	SAOA	33,5	8,0	8,0	13,5	5,0	6,0
CBL 10	m	41,9	SAOA	19,0	2,0	2,0	8,0	1,0	2,0
CBL 11	w	69,9	SCA-6	38,5	5,0	7,0	13,5	3,0	5,0
Total	7w, 4m								
Mittelwert±SD		51,0±12,6		28,2±9,5	3,9±2,3	4,5±2,4	10,7±3,0	3,1±1,1	4,9±1,7

Tabelle 2.1.1.: Patientenkollektiv: SAOA: Sporadic Adult Onset Ataxia, ADCA-III: Autosomal Dominant Ataxia Type III, SCA6: Spinocerebellar Ataxia Type 6, ICARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome, SARA: Scale for the Assessment and Rating of Ataxia

2. Methoden

Person	Geschlecht	Alter
CTRL 1	m	55,0
CTRL 2	w	41,0
CTRL 3	w	62,7
CTRL 4	m	44,0
CTRL 5	w	33,0
CTRL 6	w	53,7
CTRL 7	w	70,9
CTRL 8	w	41,2
CTRL 9	m	45,1
CTRL 10	m	40,3
CTRL 11	w	70,9
Total	7w, 4m	
Mittelwert \pm SD		50,7 \pm 12,9

Tabelle 2.2.: Probandenkollektiv

2.2. Versuchsaufbau

Im Rahmen einer isometrischen Bewegungsaufgabe werden Versuchsteilnehmer gebeten, an einem Greifstab zu ziehen. Der Greifstab besteht aus einem Metallstab. Auf diesem ist eine Druck-sensitive Folie aufgebracht, mit der die Griffkraft gemessen wird (Abb. 2.1a). Die Messfolie (Typ: 3000/HOT, TekScan, MA, USA) besteht aus einer rechteckigen Anordnung von 180 Widerstands-basierten Drucksensoren. Insgesamt hat die Folie eine Fläche von 61 mm x 75 mm mit 4 Sensoren pro cm². Jeder einzelne Sensor verfügt über einen Messbereich von 0,9 bis 13,3 N mit einer Auflösung von 0,1 N bei einer Aufnahmefrequenz von 150 Hz (Kutz u. a., 2009). Es bestehen keine Einschränkungen, auf welcher Stelle des Greifstabs gegriffen werden soll. Mit der Vorrichtung ist es möglich, die Kraft mehrerer Finger gleichzeitig zu messen (Kutz u. a., 2007). Der Greifstab ist mit einem Linearmotor (Typ: STA2505, Copley Controls, Canton, MA, USA) verbunden (Abb. 2.1b).

2. Methoden

Dieser kann den Stab axial mit einer Amplitude bis zu 100 mm bewegen. Die maximale Kraft dabei beträgt 25 N. Zur Messung der Zugkraft ist der Metallstab an einen Kraftmesser (Typ: U9B, Hottinger Baldwin Messtechnik, Darmstadt, Germany) gekoppelt. Mittels eines Linearpotentiometers (Typ: REM 13-200-K, Megatron Elektronik, Putzbrunn, Germany) wird die Position des Metallstabs gemessen. Sowohl für die Zugkraft- als auch für die Positionsmessung beträgt die Aufnahmefrequenz 1000 Hz. Zur Ansteuerung des Linearmotors und zur Aufnahme der Messungen kommt die Programmierumgebung LabView (v. 8.2, National Instruments, Austin, TX, USA) mit von der Arbeitsgruppe selbst geschriebenen Programmen zum Einsatz.



(a) Metallstab mit Messfolie



(b) Linearmotor am Metallstab

Abbildung 2.1.: Technische Vorrichtungen

Während des Experiments bilden Ober- und Unterarm des Probanden einen Winkel von etwa 90° . Der Unterarm befindet sich in Null-Stellung bezogen auf Pronation und Supination. Die Probanden sitzen auf einem höhenverstellbaren Stuhl so vor dem Greifstab, dass sie an dem Greifstab aus dem Handgelenk heraus axial in einer fronto-parallelen Ebene ziehen können (Abb. 2.2). Auf Augenhöhe

2. Methoden

der Probanden sind zwei LEDs angebracht: Eine grüne LED zur Information über den Beginn eines Durchlaufs, und eine rote LED zur Information über zu starke Zugkraftänderungen. Sie leuchtet auf, wenn die Zugkraftänderung eine Schwelle von 5,5 N/s (Kontrollpersonen), bzw. 7,5 N/s (Patienten) übersteigt. Ein Kopfhörer, über den weißes Rauschen mit einer Lautstärke von 50dB eingespielt wird, schirmt die Teilnehmer akustisch von der Umwelt ab.

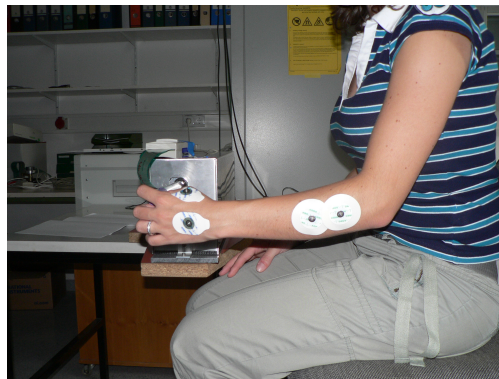


Abbildung 2.2.: Körperhaltung: Die Probandin sitzt so zum Greifstab, dass es ihr möglich ist, allein aus dem Handgelenk heraus eine Zugkraft auf den Stab auszuüben

2.3. Versuchsablauf

2.3.1. Die „Himbeer-Aufgabe“

Die „Himbeer-Aufgabe“ ist eine isometrische Bewegungsaufgabe, die das Pflücken einer Himbeere nachstellt (Kutz u. a., 2009). Im Experiment wird die Handlung mit dem Greifstab simuliert. Die Aufgabe kann in drei Teile aufgeteilt werden. Während der ersten Phase, der Greifphase, muss zunächst der Metallstab gefasst werden. Im Anschluss soll die Zugkraft gleichmäßig erhöht werden, während der

2. Methoden

Metallstab noch blockiert ist (Zugphase). Während der Zugphase müssen Probanden Zugkraft- und Griffkraft aufeinander abstimmen. Eine zu geringe Griffkraft würde zu einem Abrutschen führen, eine zu hohe Griffkraft wäre ineffizient. Im Falle eines tatsächlichen Himbeer-Pflückens würde man zudem riskieren, die Himbeere zu zerdrücken. Die Dauer der Zugphase beträgt 1 bis 5 s. Für einen individuellen Durchlauf wird sie wie folgt festgelegt: Zuerst bestimmt ein Zufallsgenerator die sogenannte Aktivierungszeit. Während des Durchlaufs wird der Zugkraftverlauf analysiert, und nachdem die Steigung der Zugkraft eine Schwelle von 0,5 N/s erstmals überschritten hat, beginnt die Aktivierungszeit abzulaufen. Nach ihrem Ablauf, wird der Metallstab freigegeben. Die Freigabe leitet die dritte Phase, die „Pflück“-Phase ein. In dieser Phase müssen Zugkraft und Griffkraft schnell reduziert werden, so, als ob man darauf achtet, eine soeben gepflückte Himbeere nicht zu zerdrücken, und die pflückende Hand schnell zu bremsen. (Abb. 2.3a). Es wird in weiteren Studien der Arbeitsgruppe auch untersucht, wie gut Patienten einen Drei-Finger-Präzisionsgriff ausführen können. Aus diesem Grund werden die Versuchsteilnehmer gebeten, den Metallstab mit drei Fingern zu fassen (Abb. 2.3b). Ferner werden EMG-Messungen aufgezeichnet, deren Auswertung ebenfalls nicht Teil dieser Arbeit ist.

Vor Versuchsbeginn erhalten alle Teilnehmer die gleiche Anweisung: „Bitte fassen Sie den Greifstab mit drei Fingern. Ziehen Sie an dem Stab sanft mit gleichmäßig ansteigender Kraft so, als ob Sie eine Himbeere pflücken würden. Halten Sie den Stab mit der kleinstmöglichen Anstrengung an, wenn er sich zu bewegen beginnt.“

2. Methoden

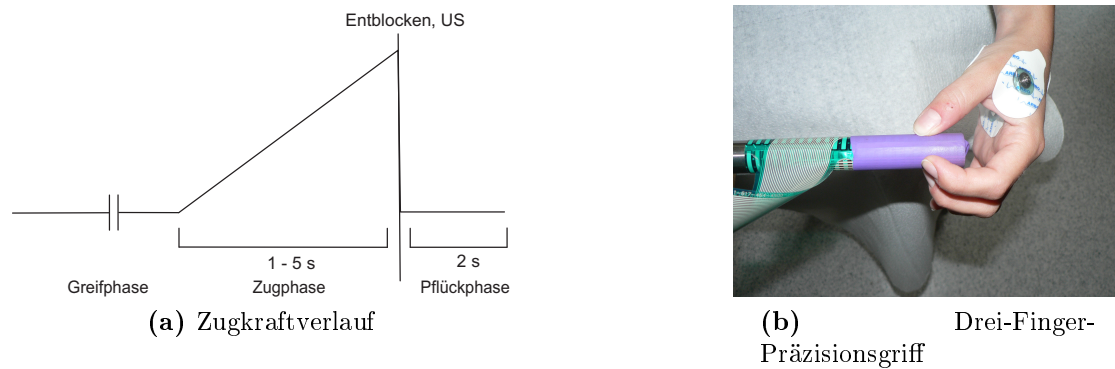


Abbildung 2.3.: Aufgabenstellung: a) Zugkraft im Zeitverlauf: Die Teilnehmer werden aufgefordert, mit kontinuierlich zunehmender Kraft an dem Greifstab zu ziehen. **b) Griff:** Gefordert ist ein Drei-Finger-Präzisionsgriff.

2.3.2. Assoziatives Lernen

Während des Experiments wird assoziatives Lernen mit der Methode der klassischen Konditionierung untersucht. Verwendet wurde das „Standard-Delay Paradigm“ (Gormezano und Kehoe, 1975). Hierzu kommt eine weitere Komponente zur Aufgabe hinzu: Bei einem Teil der Durchläufe wird ein Ton ab 465ms vor Stabfreigabe (CBL1, CBL2 365ms vor Stabfreigabe) bis zum Zeitpunkt der Stabfreigabe dargeboten. Dieser Ton (1000 Hz, 75 dB) wird über einen Kopfhörer dem Ohr der dominanten Seite angeboten. Das Entblocken des Stabes kann in diesem Kontext als unkonditionierter Stimulus (unconditioned stimulus, US) betrachtet werden. Der Ton stellt einen konditionierenden Reiz (conditioned stimulus, CS) dar. Untersucht wird, ob als Reaktion auf den CS eine Änderung des Zugkraftverlaufs (conditioned reaction, CR) beobachtet werden kann (Abb. 2.4).

Vor Beginn des eigentlichen Experiments dürfen die Studienteilnehmer einige Übungsdurchläufe durchführen. Diese werden nicht aufgezeichnet. Das Experiment wird mit jedem Studienteilnehmer zuerst mit der Hand der nicht-dominanten Sei-

2. Methoden

Intention	Anzahl Versuche
Grundverhalten	20 · USalone (bei Patienten 30)
assoziatives Lernen	5 · 10 CSUS + 4 · USalone
Test des assoziativen Lernens	5 · CSalone
Beurteilung des adaptativen Lernens	10 · USalone (bei Patienten 20)

Tabelle 2.3.: Abfolge der verschiedenen Stimulationsmodi. USalone: Durchgänge ohne Warnton, CSUS: Durchgänge mit Ton (CS) 465ms vor Entblocken des Stabes, CSalone: Durchgänge lediglich mit CS, aber ohne Entblocken des Stabes. Je 10 CSUS-Durchgänge sind durch einen USalone-Durchgang unterbrochen.

te (nicht dominante Hand, ndh), und danach mit der Hand der dominanten Seite (dominanten Hand, DH) durchgeführt. Diese Reihenfolge ist erforderlich, da ein Transfer von Lernleistung von der nicht-dominanten Hemisphäre weniger ausgeprägt ist (Parlow und Kinsbourne, 1989). Es erfolgt während des Experiments eine Abfolge von Stimulationsmodi so, dass adaptatives und assoziatives Lernen beurteilt werden können (Tab: 2.3). Mitunter werden einige zusätzliche Durchläufe durchgeführt, wenn übermäßig viele Durchläufe aus unterschiedlichen Gründen zu verwerfen waren. Gegenstand dieser Untersuchung ist nur das assoziative Lernen. Adaptives Lernen wird in weiteren Studien der Arbeitsgruppe untersucht.

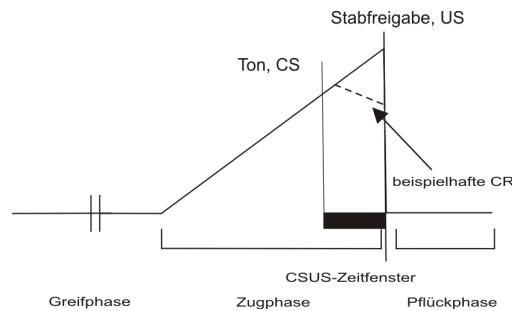


Abbildung 2.4.: Klassische Konditionierung: Verglichen mit Abb. 2.3a ist das Experiment hier modifiziert: In CSUS-Durchgängen geht der Stabfreigabe (US) ein Ton (CS) voraus. Der Ton wird während des CSUS-Zeitfensters ($[t_{CS}; t_{US}]$, schwarzer Balken) dargeboten. Ändert sich in diesem Zeitintervall der Zugkraftverlauf, ist eine CR eingetreten (gestrichelte Linie).

2.4. Analyse der Bewegungsdekomposition

Relevant für die Analyse ist lediglich der Abschnitt der Messdaten eines Durchgangs, in dem sich die Zugkraft deutlich erhöht. Die „Nullinie“ während der Greifphase zuvor ist nicht relevant. Zunächst muss deshalb der Beginn der Zugphase, t_{Start} , detektiert werden. Dies geschieht automatisch mittels der in Abschnitt 2.3 angesprochenen Aktivierungszeit und Nulldurchgängen der Zugkraftkurve. Ein im Labor selbst geschriebenes Computerprogramm unterbreitet einen Vorschlag für einen potentiell geeignete Startzeitpunkt. Dieser wird visuell kontrolliert und gegebenenfalls verändert.

Probanden werden gebeten die Zugkraft kontinuierlich und linear zu erhöhen. Bei den CSUS-Durchläufen ist allerdings zu erwarten, dass sich nach dem CS ein anderer Verlauf einstellt. Um alle Durchgänge in die Analyse der Bewegungsdekomposition einbeziehen zu können, wird deshalb nur das Zeitintervall $[t_{\text{Start}}, t_{\text{CS}}]$ betrachtet. Erfüllt ein Proband die Anforderungen der Aufgabe, kann der Zugkraftverlauf mit folgendem linearem Regressionsmodell beschrieben werden (Abb. 2.5a):

$$\widehat{\text{Zug}(t)} = \alpha_1 + \alpha_2 \cdot t \quad (2.1)$$

$\widehat{\text{Zug}(t)}$: Modellschätzung der Zugkraft zum Zeitpunkt t

$\alpha_{1,2}$: Achsenabschnitt bzw. Steigung

t : Zeit, $t \in [t_{\text{Start}}, t_{\text{CS}}]$

Ist hingegen die Zugkraftkurve in zwei Phasen unterteilt, ist ein Modell beste-

2. Methoden

hend aus zwei linearen Splines nötig, um die Daten zu beschreiben (Abb. 2.5b).

Mathematisch wird ein solches Modell folgendermaßen ausgedrückt:

$$\widehat{Zug}(t) = \begin{cases} Zugkraft(t_{Break}) - \beta_1 \cdot (t - t_{Break}) & \text{für } t < t_{Break} \\ Zugkraft(t_{Break}) + \beta_2 \cdot (t - t_{Break}) & \text{für } t_{Break} \leq t < t_{CS} \end{cases} \quad (2.2)$$

$\widehat{Zug}(t)$: Modellschätzung von Zugkraft(t)

t_{Break} : Zeitpunkt des Strukturbruchs

$\beta_{1,2}$: Steigungswerte in Abschnitt 1 bzw. 2

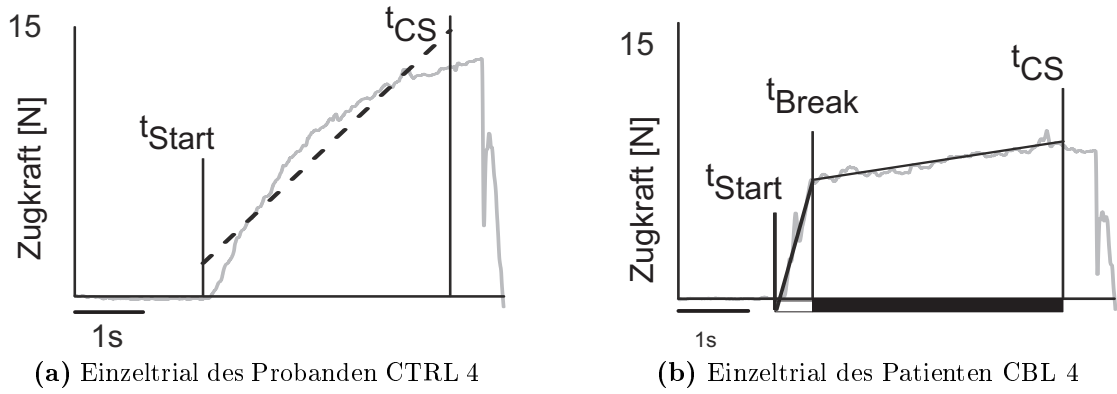


Abbildung 2.5.: **a:** Beschreibung der Messdaten (graue Linie) durch ein einfaches lineares Modell (gestrichelte Linie) gemäß Gleichung 2.1. **b:** Beschreibung von Messdaten durch ein Modell mit zwei Splines gemäß Gleichung 2.2 (schwarze Linien).

2. Methoden

Die Modellparameter $\beta_{1,2}$ und t_{Break} werden durch die Minimierung der Residuenquadratsumme bestimmt:

$$\min_{\beta_{1,2}, t_{Break}} \sum_{t=t_{Start}}^{t_{CS}} [Zugkraft(t) - \widehat{Zug}(t)]^2 \quad (2.3)$$

$\widehat{Zug}(t)$: Modellschätzung von $Zugkraft(t)$

Hierzu werden für jedes $\tau \in [t_{Start} + 100ms; t_{CS} - 100ms]$ die folgenden Schritte durchgeführt:

- Aufteilen der Daten in die Bereiche $[t_{Start}; \tau]$ und $[\tau; t_{CS}]$
- Subtraktion von $Zugkraft(\tau)$ von den gemessenen Zugkraftdaten
- Schätzen zweier linearer Regressionsmodelle ohne Achsenabschnitt für jeden Bereich
- Addition der beiden Residuenquadratsummen

Dasjenige τ , bei dem die Gesamt-Residuenquadratsumme minimal ist, wird als Zeitpunkt des Struktursbruchs ausgewählt und als t_{Break} bezeichnet.

Modelle gemäß der Gleichungen 2.1 und 2.2 werden für jeden Einzeldurchgang geschätzt und die Anpassungsgüte berechnet. Das Gütemaß für das Modell mit nur einem einzigen linearen Trend wird dabei als $R^2_{\text{LinearTrend}}$ bezeichnet. Das Gütemaß für das Modell mit zwei Splines wird $R^2_{\text{TwoSpline}}$ benannt. Daneben wird für jeden Durchgang die Modellverbesserung durch Berücksichtigung eines zweiphasigen Zugkraftverlaufs bestimmt. Diese ist gegeben als die Differenz $R^2_{\text{TwoSpline}} - R^2_{\text{LinearTrend}}$. Für die weitere Aggregation der Daten wird für jede Person und jede

2. Methoden

Hand aus diesen Werten der Median sowie der Interquartilsabstand (Interquartils-Range, IQR) gebildet. Die IQR ist die Differenz des Wertes des 75%- und des 25%-Quantils.

Zusätzlich werden für jede Hand und jede Person für die mittlere Hälfte der Intervalle $[t_{\text{Start}}; t_{\text{Break}}]$ und $[t_{\text{Break}}; t_{\text{CS}}]$ der mittlere Zugkraftanstieg sowie die mittlere Dauer des Intervalls $[t_{\text{Start}}; t_{\text{Break}}]$ bestimmt. Die mittlere Steigung wird nur für die mittlere Hälfte der Intervalle berechnet, da Nichtlinearitäten des Zugkraftverlaufs um t_{Start} und t_{Break} die Schätzung beeinträchtigen könnten.

2.5. Untersuchung des assoziativen Lernens

Zur Untersuchung des assoziativen Lernens geht bei einigen Durchläufen der Stabfreigabe, dem US, ein Ton, der CS, voraus. Bei erfolgreichem assoziativen Lernen wird eine Änderung der Zugkraft nach dem CS und noch vor dem US erwartet. Das zu untersuchende Zeitfenster reicht daher von t_{CS} bis t_{US} und wird als CSUS-Zeitfenster bezeichnet. Im Folgenden bezeichnet USalone einen Durchlauf, bei dem kein Ton dargeboten wird, und CSUS einen Durchlauf mit Ton. Um Zugkraftänderungen statistisch zu bewerten, wird zuerst die mittlere Steigung der USalone-Durchgänge in einem dem CSUS-Zeitfenster äquivalenten Intervall bestimmt und eine Statistik mit Konfidenzintervall berechnet. Dann wird in der Zugkraftkurve jedes CSUS-Durchgangs ein Strukturbruch im CSUS-Fenster berechnet und für den zweiten Abschnitt ein Steigungswert bestimmt. Ist dieser Steigungswert nicht im Konfidenzintervall der USalone-Steigungen enthalten, gilt für diesen Durchlauf eine konditionierte Antwort, CR, als nachgewiesen. Dieser

2. Methoden

Algorithmus wird separat auf die Daten jeder untersuchten Hand angewendet.

Schritt 1, Testgröße: Im Fall der USalone-Versuche wird die Steigung der Zugkraftkurve in dem Zeitbereich, der dem CSUS-Fenster der Durchgänge mit CS entspricht, durch ein einfaches lineares Regressionsmodell analog zu Gleichung 2.1 geschätzt:

$$\widehat{Zug(t)} = \alpha_1 + \alpha_2 \cdot t \text{ für } t_{CS} \leq t \leq t_{US} \quad (2.4)$$

$\widehat{Zug(t)}$: Modellschätzung der Zugkraft zum Zeitpunkt t

α_1 : Achsenabschnitt

α_2 : Steigung

Zur Prüfung, ob nach einem CS die Steigung signifikant von den Steigungswerten der USalone-Durchgänge abweicht, wird ein Konfidenzintervall der Steigungswerte α_2 betrachtet. Hierbei wird eine Bonferroni-Korrektur vorgenommen, da insgesamt pro Person und je Hand N_{CSUS} unabhängige Tests durchgeführt werden. Definiert wird das Kriterium *crit*:

2. Methoden

$$crit = mean(\alpha_2) \pm z_{Bonferroni} \cdot sd(\alpha_2) \quad (2.5)$$

$$\text{mit } z_{Bonferroni} = \Phi^{-1}\left(1 - \frac{0,05}{N_{CSUS}}\right)$$

- α_2 : Vektor mit den für die US-alone Versuche berechneten Steigungswerten
- N_{CSUS} : Anzahl aller betrachteten CSUS Versuche
- Φ^{-1} : Umkehrfunktion der kumulativen Verteilungsfunktion
der Standardnormalverteilung
- 0,05: Signifikanzniveau

Schritt 2, Bestimmen des Strukturbruchzeitpunktes und der Prüfgröße:

Die Messdaten der CSUS-Durchgänge werden mit einem Model entsprechend Gleichung 2.2 approximiert:

$$\widehat{Zug(t)} = \begin{cases} Zugkraft(\tau) - \gamma_1 \cdot (t - \tau) & \text{für } t_{CS} \leq t < \tau \\ Zugkraft(\tau) + \gamma_2 \cdot (t - \tau) & \text{für } \tau \leq t \leq t_{US} \end{cases} \quad (2.6)$$

- $\widehat{Zug(t)}$: Modellschätzung von Zugkraft(t)
- τ : Zeitpunkt des Strukturbruchs
- $\gamma_{1,2}$: Steigungswerte

Als Parameter wird aus diesem Modell nur der Zeitpunkt des Strukturbruchs, τ , übernommen. Der endgültige für den Konditionierungsnachweis verwendete Stei-

2. Methoden

gungsparameter für den Zeitabschnitt $[\tau; t_{US}]$ wird in einem weiteren linearen Regressionsmodell mit Achsenabschnitt geschätzt:

$$\widehat{Zug(t)} = \beta_1 + \beta_2 \cdot t \text{ für } \tau \leq t \leq t_{US} \quad (2.7)$$

$\widehat{Zug(t)}$: Modellschätzung der Zugkraft zum Zeitpunkt t

β_1 : Achsenabschnitt

β_2 : Steigungswert im Abschnitt $[\tau; t_{CS}]$

Der Grund für die Verwendung der Steigungswerte β_2 aus einem Modell mit Achsenabschnitt ist, dass in einem solchen unregelmäßige Messdaten sowohl mit dem Steigungsparameter, als auch mit dem Achsenabschnitt aufgefangen werden können. Die Werte von β_2 unterliegen daher einer geringeren Streuung als die Werte von γ_2 . Darüber hinaus basiert *crit* ebenfalls auf Steigungswerten aus einem Modell mit Achsenabschnitt und Steigung, so dass es für eine bessere Vergleichbarkeit ebenfalls geboten erscheint, β_2 statt γ_2 für die Klassifikation zu verwenden.

Schritt 3, Klassifikation: Die Klassifikation erfolgt durch einen einseitigen Test auf einem Signifikanzniveau von 0,05. Unterschreitet β_2 den unteren Wert der Testgröße *crit*, gilt eine konditionierte Antwort (Conditioned Response, CR) für den jeweiligen Durchgang als nachgewiesen. Zusätzlich werden die Daten visuell betrachtet. Bestand die CR augenscheinlich bei einem Teilnehmer nicht aus einem Abfall, sondern aus einem zusätzlichen Anstieg der Zugkraftsteigung wurde $z_{Bonferroni} \cdot sd(\alpha_2)$ in Gleichung 2.5 addiert und nicht subtrahiert.

Für jede Person und jeweils gesondert für dominante und nicht-dominante Hand

2. Methoden

wird für jeden Block von 10 CSUS-Durchgängen der Anteil der Durchgänge mit CRs (CR-Inzidenz) berechnet. Aus den individuellen Konditionierungsraten je Block wird für Patienten und Kontrollprobanden der Mittelwert und der Standardfehler berechnet.

Zusätzlich wird untersucht, wie sich der Zeitpunkt des Strukturbruchs im CSUS-Fenster, τ , verändert. Hierzu wird für die Durchgänge jedes Blocks der Mittelwert und die Standardabweichung von τ berechnet.

2.6. Beurteilung der Effizienz der Kopplung von Griffkraft und Zugkraft

Um die Aufgabe effizient zu erfüllen, muss die Bedingung *resultierende Zugkraft*(t) = *Griffkraft*(t) · *Reibungskoeffizient* erfüllt sein. Jede Änderung der Griffkraft, die nicht einhergeht mit einer Änderung der Zugkraft, ist nicht effizient. Um die gegenseitige Abhängigkeit der beiden Variablen zu beurteilen wird die statistische Methode der „Stochastic Frontier Analysis“ (SFA) (Aigner u. a., 1977) angewandt. Dem hier verwendeten Stochastic Frontier Modell liegt die Annahme zugrunde, dass in jedem Durchgang die Höhe der Varianz der Griffkraft in einem angemessenen Verhältnis zur Kovarianz von Griffkraft und Zugkraft stehen sollte. Es nimmt darüber hinaus an, dass ein optimales Maß an Kovarianz mit einer bestimmten Varianz der Griffkraft erzielt werden kann. Stochastic Frontier Modelle unterscheiden sich von „gewöhnlichen“ Regressionsmodellen darin, dass der Fehlerterm ϵ in zwei Komponenten aufgespalten wird. Das heißt, dass Abweichungen vom vorhergesagten Optimum gemäß den Modellannahmen zwei Gründe haben können:

2. Methoden

Zum einen kann eine Abweichung rein stochastisch (wie von Regressionsmodellen vorgesehen) sein, zum anderen aber kann sie zusätzlich durch Ineffizienz erklärt werden. Von der stochastischen Abweichung \mathbf{v} wird angenommen, dass sie normalverteilt ist, während der durch Ineffizienz bedingten Abweichung \mathbf{u} eine halbseitige Normalverteilung zu Grunde gelegt ist. \mathbf{u} und \mathbf{v} sind stochastisch unabhängig. Logarithmieren der Daten erhält die positive Beziehung von Varianz und Kovarianz zueinander und wird zu einem intuitiven Effizienzmaß führen. Betrachtet wird folgendes Modell:

$$\ln(\text{Cov}[\text{Griffkraft}, \text{Zugkraft}]) = \alpha + \beta \cdot \ln(\text{var}[\text{Griffkraft}]) + \epsilon \quad (2.8)$$

mit $\epsilon = -u + v$, $u \sim |N(0, \sigma_u)|$, $v \sim N(0, \sigma_v)$

u : Ineffizienz-Term

v : stochastischer Fehler

Der optimale Wert der Kovarianz, der mit einem gegebenen Wert der Varianz der Griffkraft erreicht werden kann, ergibt sich mittels Umformen von Gleichung 2.8 nachdem \mathbf{u} und \mathbf{v} gleich 0 gesetzt worden sind:

$$\text{optimale}(\text{Cov}[\text{Griffkraft}, \text{Zugkraft}]) = e^\alpha \cdot (\text{var}[\text{Griffkraft}])^\beta \quad (2.9)$$

Eine sinnvolle Maßzahl zur Beschreibung der Effizienz sollte Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Deshalb muss man berücksichtigen, dass nicht jede Abweichung vom Optimum durch Ineffizienz verursacht ist, sondern auch stochastisch bedingt

2. Methoden

sein kann. \mathbf{v} , der stochastische Einfluss, darf demnach nicht ignoriert werden. Die Effizienz (Performance Efficiency, PE) ist damit das Verhältnis von tatsächlicher Kovarianz und der um stochastische Einflüsse korrigierten optimalen Kovarianz:

$$\begin{aligned}
 PE &= \frac{\text{Cov}[\text{Griffkraft}, \text{Zugkraft}]}{\text{optimale}(\text{Cov}[\text{Griffkraft}, \text{Zugkraft}])^{\text{korrigiert}}} \\
 &= \frac{e^\alpha \cdot (\text{var}[\text{Griffkraft}])^\beta \cdot e^v \cdot e^{-u}}{\text{optimale}(\text{Cov}[\text{Griffkraft}, \text{Zugkraft}]) \cdot e^v} \\
 &= e^{-u}
 \end{aligned} \tag{2.10}$$

Zur Berechnung der Effizienz ist \mathbf{u} notwendig. Jedoch kann nur ϵ , nicht aber \mathbf{u} , unmittelbar aus den Modellergebnissen abgelesen werden. Daher ist es lediglich möglich, einen Wert der Effizienz für ein gegebenes ϵ zu schätzen. Gleichung 2.11 stellt dabei eine Transferfunktion zur Überführung von Residuen ϵ in Effizienzwerte PE :

$$\begin{aligned}
 E[PE] &= E[e^{-u}|\epsilon] \\
 &= \frac{1 - \Phi(\sigma_* - \mu_{*i}/\sigma_*)}{1 - \Phi(-\mu_*\sigma_*)} \cdot e^{-\mu_* + \frac{1}{2}\sigma_*^2}
 \end{aligned} \tag{2.11}$$

mit $\mu_* = -\epsilon \cdot \sigma_u^2/\sigma^2$, $\sigma_*^2 = \sigma_u^2\sigma_v^2/\sigma^2$, $\sigma = (\sigma_u^2 + \sigma_v^2)^{0,5}$

ϕ : Dichtefunktion der Standardnormalverteilung

Φ : kumulative Dichtefunktion der Standardnormalverteilung

Eine umfassende Darstellung der Herleitung des Terms für $E[e^{-u}|\epsilon]$ findet sich in Battese und Coelli, 1988. Aus den Effizienzwerten für jeden Probanden und jede Hand wird als zusammenfassendes Maß der Mittelwert der Effizienzwerte

2. Methoden

berechnet. Zur Durchführung der Modellschätzungen und Berechnung der Effizienzwerte wird das R-Paket „frontier“ (Coelli und Henningsen, 2012) verwendet, welches auf der Software „FRONTIER“, Version 4.1 (Coelli, 1996) basiert. Die Schätzung der Modell-Parameter erfolgt nach der Maximum-Likelihood-Methode. Vor der Analyse erfolgt die Aufbereitung der Messdaten der Griffkraft mittels in der Interpreter-Sprache „Yorick“ (University of California, 2001) geschriebenen Programmen. Dabei werden semiautomatisch unter visueller Kontrolle die Abschnitte der drucksensitiven Folie, auf die tatsächlich gegriffen wird, ausgewählt, was zur Maximierung des Signal-zu-Rauschen-Verhältnis beiträgt.

2.7. Ausschluss von Durchläufen

Mehrere Gründe können zum Ausschluss von Durchläufen führen:

1. Zu starkes Ziehen am Stab: Aus Sicherheitsgründen ist die maximale Kraft des Linearmotors auf 20 N begrenzt. Zieht ein Proband mit > 20 N am Stab, so bewegt sich dieser und es kann nicht mehr von isometrischen Bedingungen ausgegangen werden.
2. Abrutschen der greifenden Finger: Auch hier kann nicht von isometrischen Bedingungen ausgegangen werden.
3. Mitunter zogen Probanden bereits am Stab, bevor sie das Signal hierzu erhalten hatten. Dies hat zur Folge, dass die gemessene Kraft zu Beginn der Aufzeichnung bereits > 0 ist. Ein Startwert für den Beginn des Kraftanstiegs kann dann nicht detektiert werden.
4. Fehler bei der Aufnahme der Griffkraft.

2. Methoden

Aspekt	Zahl der untersuchten Durchläufe	
	Patienten	Probanden
Bewegungsdekomposition	1443	1495
Bewegungseffizienz	1068	1329
Assoziatives Lernen	1727	1545
Insgesamt gemessen	2139	1997

Tabelle 2.4.: Anzahl der untersuchten Durchläufe: Die unterschiedliche Zahl der untersuchten Durchläufe erklärt sich aus den je Aspekt verschiedenen Ausschlussgründen

5. Negative Kovarianz von Griffkraft und Lastkraft: In diesem Fall können keine Logarithmen berechnet werden.
6. Sonstiges: Fehler bei der Abstimmung der Zugkraft- und Griffkraftaufzeichnung, Ablenkung des Teilnehmers.

Nicht für jeden untersuchten Aspekt waren alle Gründe relevant. 1), 2), 3), 6) sind Ausschlussgründe für die Untersuchung der Bewegungsdekomposition. 1)-6) sind Ausschlussgründe für die Untersuchung der Effizienz der Kopplung von Griffkraft und Lastkraft. 1), 2), 6) sind Ausschlussgründe für die Untersuchung des assoziativen Lernens. Zu einem Abrutschen am Greifstab während der Zugphase (2)) kam es nur bei Durchläufen der dominanten Hand von CBL 7. Die Durchläufe dieser Hand wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

3. Ergebnisse

Bei der „Himbeer-Aufgabe“ wird einem Probanden die Aufgabe gestellt, die Kraft, mit der er an einem Metallstab zieht, gleichmäßig zu erhöhen. Nach einer für den Probanden nicht vorhersehbaren Zeit gibt der Stab dem Zug nach und bewegt sich. Der Proband muss den Stab dann bremsen. Diese Aufgabe ist kombiniert mit einem Experiment zum assoziativen Lernen mittels klassischer Konditionierung. Einigen Durchgängen ist der Stabfreigabe, ein unkonditionierter Stimulus (US), ein Ton als konditionierender Stimulus (CS) vorgelagert. Es werden drei Aspekte der Bewegungsausführung untersucht: Zuerst die Fähigkeit, die Zugkraft mit kontinuierlichem Anstieg zu erhöhen - dies geschieht im Rahmen der Analyse der Bewegungsdekomposition. Zudem wird untersucht, wie effizient Griffkraft und Lastkraft gekoppelt sind und ob Probanden in der Lage sind, den Zusammenhang zwischen Ton, CS, und Stabfreigabe, US, zu erkennen und in eine motorische Reaktion umzusetzen.

3.1. Bewegungsdekomposition

Die Ergebnisse der Untersuchung der Bewegungsdekomposition werden beispielhaft mittels der Messdaten der rechten Hand des Patienten CBL 4 (Tab. 2.1) und

3. Ergebnisse

dem zugehörigen Probanden CTRL 4 (Tab. 2.2) gezeigt. Einzeldurchgänge von CBL 4 weisen eine Aufteilung des Zugkraftverlaufs in zwei Phasen auf (Abb. 3.1). In jedem einzelnen Durchgang erzeugt der Patient zunächst einen starken Anstieg der Zugkraft während des Intervalls $[t_{\text{Start}}; t_{\text{Break}}]$. In diesem ersten Intervall beträgt die mittlere Steigung der Zugkraft $16,0 \pm 9,35$ N/s (Mittelwert \pm Std.-Abw.). Im zweiten Abschnitt verändert sich die Zugkraft weniger. Im Intervall $[t_{\text{Break}}; t_{\text{US}}]$ beträgt die Zugkraftsteigung im Mittel nur noch $0,76 \pm 0,77$ N/s. Werden die gemessenen Daten mit einem Model gemäß Gleichung 2.1 geschätzt, hat dieses Muster niedrige Werte von $R^2_{\text{LinearTrend}}$ bei einer hohen Variabilität der Ergebnisse zur Folge (Abb. 3.3a, schwarze Kreise). Der Median der Regressionskoeffizienten $R^2_{\text{LinearTrend}}$ beträgt 0,63 bei einer IQR von 0,24. Das Modell mit zwei Splines gemäß Gleichung 2.2 erscheint durchgängig in der Lage, die Daten adäquat zu beschreiben (Abb. 3.3a, weiße Vierecke). Hier ergibt sich für CBL 4 für $R^2_{\text{TwoSpline}}$ ein medianer Wert von 0,96 bei einer IQR von 0,04. Die mediane Verbesserung ($R^2_{\text{TwoSpline}} - R^2_{\text{LinearTrend}}$) beträgt 0,33.

Die Daten des Probanden CTRL 4 weisen hingegen einen gleichmäßigeren Anstieg der Zugkraftkurve auf (Abb. 3.2). Für die Modellschätzung mit einem linearen Trend ergeben sich höhere Werte von $R^2_{\text{LinearTrend}}$ (Abb. 3.3b, schwarze Kreise). Der Median beträgt 0,96 bei einer IQR von 0,06. Zusätzlich, um alle Daten gleich zu behandeln, wird auch für die Daten des Probanden ein Modell mit zwei linearen Splines gemäß Gleichung 2.2 geschätzt (Abb. 3.3b, weiße Vierecke). Bei CTRL 4 beträgt der Median für $R^2_{\text{TwoSpline}} \approx 1,0$ bei einer IQR von 0,004 (Abb. 3.3b). Es kommt also auch bei diesem Kontrollprobanden zu einer Verbesserung der Datenbeschreibung durch ein Modell mit zwei Splines. Diese fällt allerdings geringer aus

3. Ergebnisse

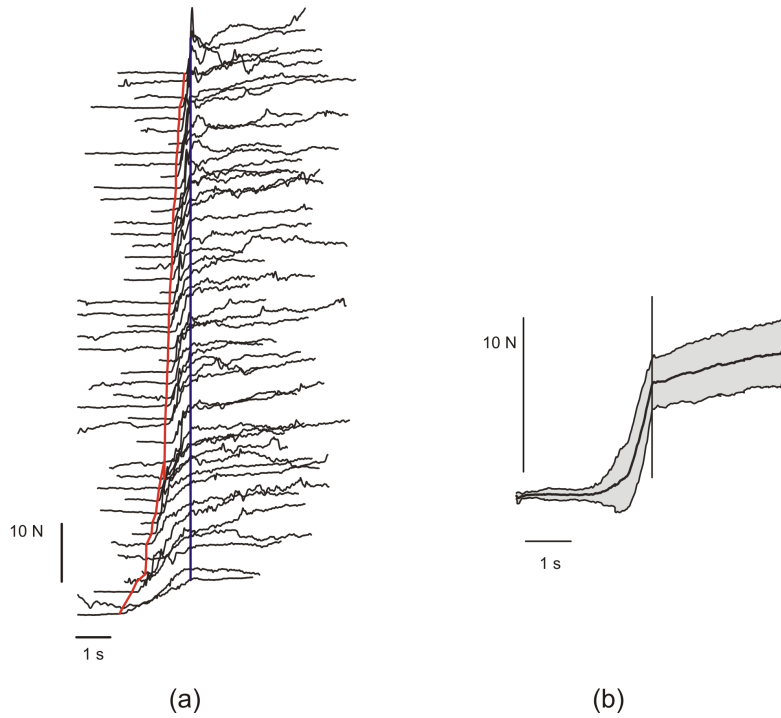


Abbildung 3.1.: Zugkraftverlauf beim Patienten CBL 4: **a)** Gezeigt sind die Messdaten der Zugkraftkurven aller Durchgänge im Zeitintervall $[t_{Start} : t_{CS}]$. Die Kurven sind auf t_{Break} (rechte, schwarze durchgezogene Linie) ausgerichtet. Angeordnet sind sie aufsteigend nach Dauer des Intervalls $[t_{Start}, t_{Break}]$. Eingezeichnet ist weiterhin der jeweils detektierte Zeitpunkt t_{Start} (linke, rote durchgezogene Linie). **b)** Gezeigt ist der mittlere Zugkraftverlauf für die Daten ausgerichtet auf t_{Break} . Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung.

3. Ergebnisse

als bei CBL 4. Die mediane Verbesserung beträgt 0,03. Ebenso ist der Unterschied der mittleren Steigungen geringer: In Abschnitt 1 steigt die Zugkraft im Mittel um $5,4 \pm 1,9$ N/s, in Abschnitt 2 noch um $2,4 \pm 1,3$ N/s.

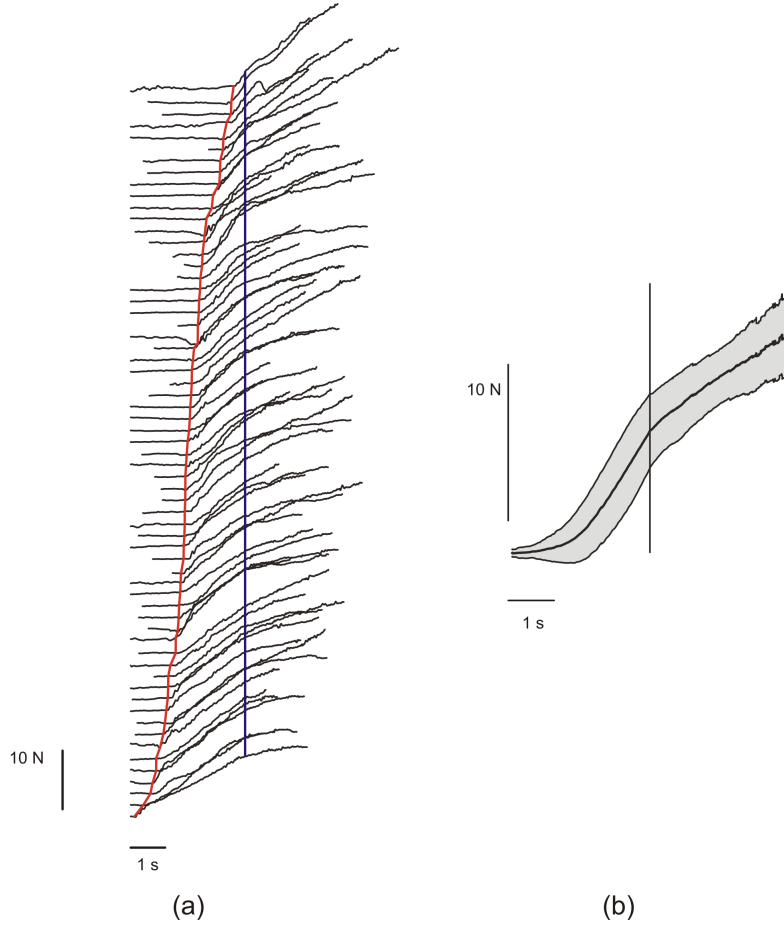


Abbildung 3.2.: Zugkraftverlauf beim Patienten CTRL 4: Die Erklärung entspricht der zu Abb. 3.1.

Für den Vergleich mehrerer Hände wird für jede untersuchte Hand der Median und die IQR der Regressionskoeffizienten $R^2_{\text{LinearTrend}}$ und $R^2_{\text{TwoSplines}}$ bestimmt (Tab. 3.1). Zusätzlich wird auch die mediane Verbesserung durch das Einbeziehen eines zweiphasigen Zugkraftverlaufs ($R^2_{\text{TwoSpline}} - R^2_{\text{LinearTrend}}$) betrachtet.

3. Ergebnisse

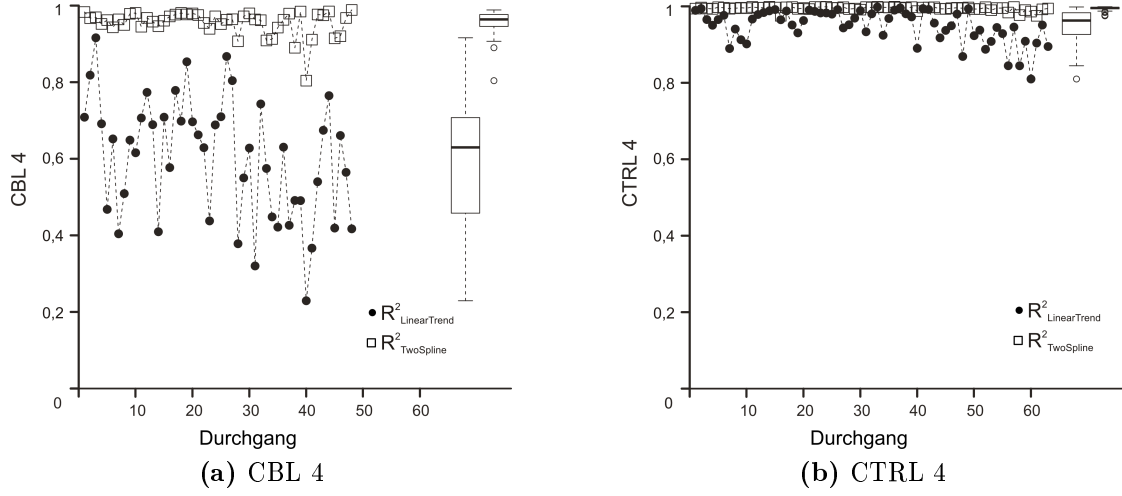


Abbildung 3.3.: Dargestellt sind $R^2_{\text{LinearTrend}}$ -Werte für Modellschätzung gemäß der Gleichungen 2.1 (schwarze Kreise) bzw. $R^2_{\text{TwoSpline}}$ für Schätzungen gemäß 2.2 (weiße Quadrate) für alle Durchgänge der dominanten rechten Hand der Studienteilnehmer CBL 4 (a) und CTRL 4 (b). Boxplots an den rechten Bildrändern: Zusammenfassung der R^2 -Werte je untersuchter Hand. Linker Boxplot: $R^2_{\text{LinearTrend}}$, rechter Boxplot: $R^2_{\text{TwoSpline}}$

Niedrigere Werte für $R^2_{\text{LinearTrend}}$, wie bei CBL 4 verglichen mit CTRL 4, bestätigen sich auch im Vergleich von Patienten- und Kontrollgruppe: Der Median der $R^2_{\text{LinearTrend}}$ -Werte in der Patientengruppe beträgt 0,77, während er in der Kontrollgruppe 0,94 beträgt (ungepaarte Wilcoxon-Rangsummentests $p < 0,05$) (Abb. 3.4). Dagegen beträgt der Median von $R^2_{\text{TwoSpline}}$ in der Patientengruppe 0,97 verglichen mit 0,99 in der Kontrollgruppe. Das Einbeziehen eines zweiphasigen Zugkraftverlaufs hat also vor allem für die Daten der Patientengruppe eine Verbesserung der Datenbeschreibung erbracht. Die Verbesserung beträgt unter den Patienten im Median 0,15 und ist damit größer als in der Kontrollgruppe, wo sich eine mediane Verbesserung von 0,05 ergibt (einseitiger Wilcoxon-Rangsummentest, $p < 0,01$). Die Ergebnisse für $R^2_{\text{LinearTrend}}$ und die mediane Verbesserung zwischen do-

3. Ergebnisse

minanter und nicht dominanter Hand sind in keiner Gruppe signifikant verschieden (gepaarte Wilcoxon-Rangsummentests, $p = 0,51$ (CTRL) bzw. $p = 0,16$ (CBL)).

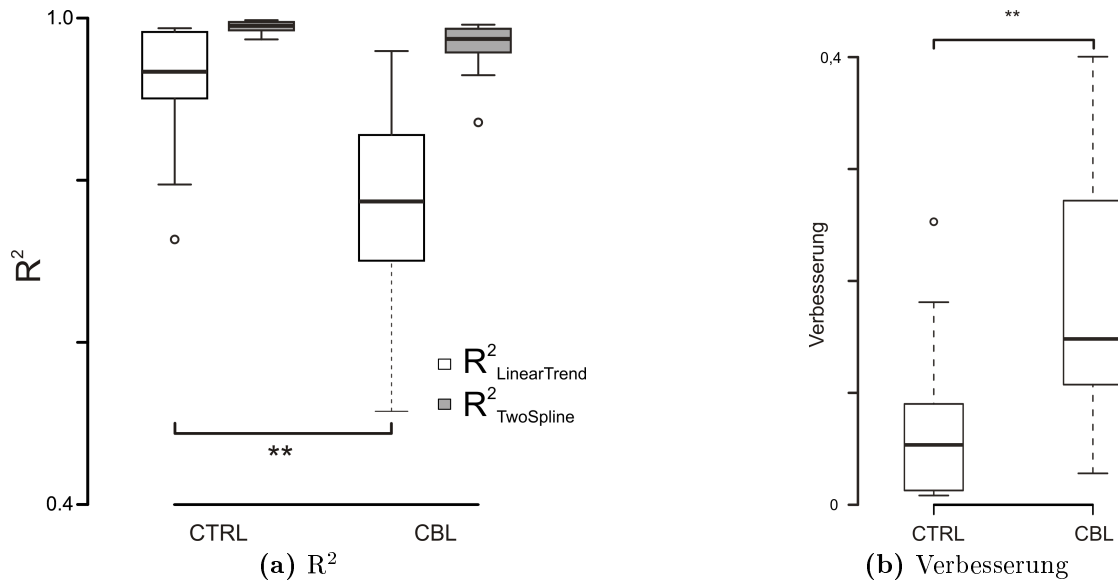


Abbildung 3.4.: **a)** Mediane R^2 -Werte für das Modell mit nur einem linearen Trend und mit zwei Splines. **b)** Mediane Verbesserung ($R^2_{\text{TwoSpline}} - R^2_{\text{LinearTrend}}$) durch ein Modell mit zwei Splines. Ergebnisse sind nach Gruppenzugehörigkeit sortiert. ** $p < 0,01$

3. Ergebnisse

Tabelle 3.1.: Ergebnisse der Dekompositionsanalyse (gerundete Werte):

Person	Hand	R ² _{LinearTrend}			R ² _{TwoSpline}		
		Median	IQR		Median	IQR	
CBL 1	DH ndh	0,70 0,72	0,18 0,21		0,97 0,96	0,02 0,04	
CBL 2	DH ndh	0,89 0,83	0,10 0,23		0,99 0,98	0,01 0,02	
CBL 3	DH ndh	0,75 0,82	0,32 0,26		0,93 0,95	0,09 0,06	
CBL 4	DH ndh	0,63 0,71	0,24 0,24		0,96 0,96	0,04 0,04	
CBL 5	DH ndh	0,69 0,80	0,22 0,22		0,98 0,98	0,02 0,02	
CBL 6	DH ndh	0,71 0,86	0,23 0,18		0,87 0,97	0,13 0,03	
CBL 7	DH ndh	- 0,96	- 0,07		- 0,99	- 0,01	
CBL 8	DH ndh	0,74 0,65	0,20 0,24		0,98 0,98	0,02 0,02	
CBL 9	DH ndh	0,51 0,80	0,33 0,24		0,95 0,97	0,04 0,03	
CBL 10	DH ndh	0,85 0,87	0,12 0,12		0,99 0,99	0,01 0,01	
CBL 11	DH ndh	0,96 0,95	0,07 0,09		0,99 0,99	0,01 0,02	
(a) Patienten							
Person	Hand	R ² _{LinearTrend}			R ² _{TwoSpline}		
		Median	IQR		Median	IQR	
CTRL 1	DH ndh	0,99 0,99	0,02 0,01		1,00 1,00	0,00 0,00	
CTRL 2	DH ndh	0,73 0,80	0,23 0,19		0,98 0,98	0,02 0,02	
CTRL 3	DH ndh	0,85 0,90	0,17 0,20		0,98 0,98	0,02 0,03	
CTRL 4	DH ndh	0,96 0,94	0,06 0,07		1,00 0,99	0,00 0,01	
CTRL 5	DH ndh	0,97 0,95	0,04 0,05		0,99 0,99	0,00 0,01	
CTRL 6	DH ndh	0,79 0,91	0,16 0,14		0,98 0,99	0,02 0,01	
CTRL 7	DH ndh	0,92 0,81	0,12 0,21		0,99 0,97	0,01 0,03	
CTRL 8	DH ndh	0,90 0,93	0,14 0,09		0,99 0,99	0,01 0,01	
CTRL 9	DH ndh	0,99 0,98	0,02 0,03		1,00 1,00	0,00 0,00	
CTRL 10	DH ndh	0,98 0,98	0,02 0,02		1,00 0,99	0,00 0,00	
CTRL 11	DH ndh	0,91 0,93	0,08 0,07		0,99 0,99	0,01 0,01	
(b) Kontrollprobanden							

3. Ergebnisse

Zusätzlich zu den R^2 -Werten werden auch der Anstieg der Zugkraft in Abschnitt 1 ($[t_{\text{Start}}; t_{\text{Break}}]$) und Abschnitt 2 ($[t_{\text{Break}}; t_{\text{CS}}]$) sowie die Zeitpunkte des Strukturbruchs im Gruppenvergleich untersucht. Hierfür werden Steigungsparameter eines linearen Regressionsmodells für die mittlere Hälfte der Abschnitte 1 und 2 geschätzt. Es wird deshalb nur die mittlere Hälfte der Abschnitte untersucht, da nicht-lineare Zugkraftverläufe um t_{Start} und t_{Break} die Steigung verzerren könnten.

Für jede Person wird für jede Hand der Mittelwert dieser Steigungen berechnet. Die Ergebnisse der beiden Hände sind sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe nicht signifikant von einander verschieden (zweiseitige gepaarte Wilcoxon-Rangsummen-Tests, $p > 0,4$). Deshalb werden die Daten beider Hände jeder Gruppe zusammengefasst. In Abschnitt 1 ist die Steigung für Patienten signifikant größer als für Kontrollen (einseitige Wilcoxon-Rangsummen-Tests, $p < 0,01$). Im Median weisen die Patienten hier eine mittlere Steigung von 6,9 N/s auf, während dieser Wert für die Kontrollprobanden nur 4,9 N/s beträgt. Dagegen ist in Abschnitt 2 die Steigung in der Patientengruppe kleiner (einseitiger Wilcoxon-Rangsummen-Test, $p = 0,01$). In diesem Abschnitt beträgt die mittlere Steigung im Median nur 0,69 N/s während sie bei den Probanden 2,0 N/s beträgt (Abb. 3.5).

Die gleiche Systematik wird auch auf den Zeitpunkt des Strukturbruchs, t_{Break} angewandt. Auch hier zeigt sich für den Mittelwert je Person und Hand kein signifikanter Unterschied (zweiseitige Wilcoxon-Rangsummen-Tests, $p > 0,3$), so dass wieder die zusammengefassten Daten beider Hände von Patienten- und Kontrollgruppe miteinander verglichen werden. Der Strukturbruch tritt bei Patienten im Mittel früher ein (1,31 s vs. 1,57 s; einseitiger Wilcoxon-Rangsummentest $p =$

3. Ergebnisse

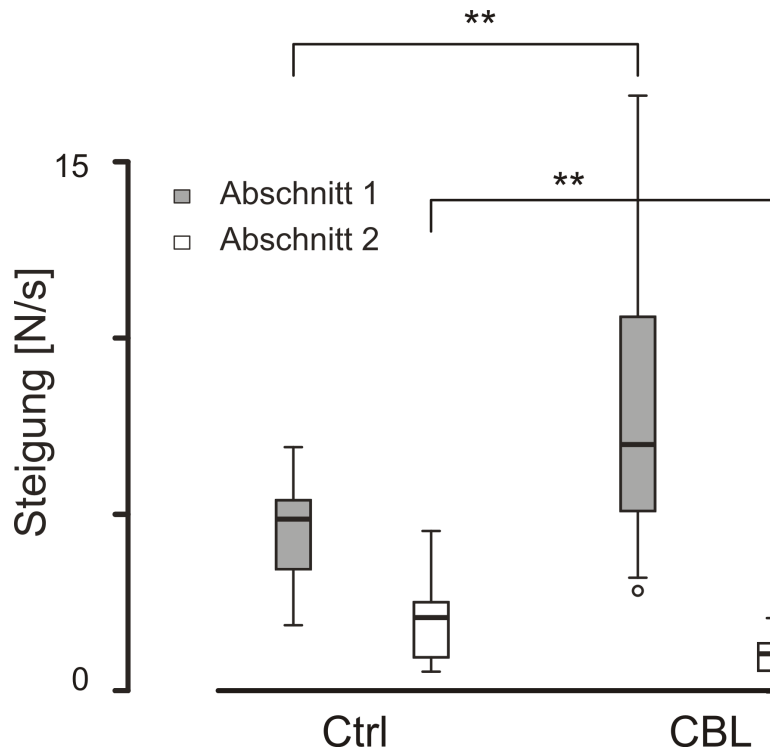


Abbildung 3.5.: Steigungen in Abschnitt 1 und 2: Für jede untersuchte Hand wurde der Mittelwert der Steigung in Abschnitt 1 und 2 bestimmt. Ungepaarte einseitige Wilcoxon-Rangsummentests: ** $p < 0,01$.

0,01). Dieser Unterschied in den Gruppen kann auch für die gezeigten Daten von CBL 4 und CTRL 4 nachvollzogen werden (Abb. 3.1a) und 3.1b))

Untersucht wird weiterhin ein möglicher Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Analyse der Bewegungsdekomposition und klinischen Scores. Hierzu wurden Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten von $R^2_{\text{LinearTrend}}$ und den Scores berechnet. Es ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem klinischen Score, dem Ausmaß der Verbesserung durch ein Modell mit zwei Splines, dem Zeitpunkt des Strukturbruchs und der Steigungsdifferenz. Dies gilt auch für die Betrachtung nur von Teilscores.

3.2. Effizienz der Kopplung von Zugkraft und Griffkraft

Im vorherigen Abschnitt wurde beschrieben, dass der Zugkraftverlauf insbesondere in der Gruppe der cerebellären Patienten in zwei Phasen aufgeteilt werden kann. Ausgehend von dieser Beobachtung erfolgt die Analyse der Kopplung von Griffkraft und Zugkraft. Zunächst wird die Patientin CBL 5 (Tab. 2.1) ihrer Kontrollperson CTRL 5 (Tab. 2.2) gegenübergestellt. Bei CBL 5 ist das Modell mit zwei linearen Splines deutlich besser zur Beschreibung der Zugkraft geeignet als das einfache Regressionsmodell (Abb. 3.6a). Im gezeigten Einzeltrial beträgt $R^2_{\text{LinearTrend}} = 0,73$, während sich für $R^2_{\text{TwoSpline}} = 0,97$ ergibt. Für den zugehörigen Einzeltrial von CTRL 5 (Abb. 3.6b) ergeben sich $R^2_{\text{LinearTrend}} = 0,95$ und $R^2_{\text{TwoSpline}} \approx 1,00$.

Es ist zu beobachten, dass während des Zeitintervalls $[t_{\text{Start}}:t_{\text{Break}}]$ sowohl bei CBL 5 als auch bei CTRL 5 beide Kräfte ansteigen. Im folgenden Intervall $[t_{\text{Break}}:t_{\text{CS}}]$ lässt sich hingegen bei Patienten gehäuft ein anderes Muster beobachten. Während die Zugkraft annähernd konstant bleibt, ändert sich die Griffkraft weiterhin (Abb. 3.6a). Bei der zugehörigen Kontrollperson CTRL 5 ändern sich die beiden Kräfte in beiden Abschnitten in übereinstimmender Weise. Dies ist auch sinnvoll, da ja für eine effiziente Bewegungsausführung die Bedingung *resultierende Zugkraft(t) = Griffkraft(t) · Reibungskoeffizient* erfüllt sein muss.

Zur Analyse des Zusammenhangs von Griffkraft und Zugkraft ist es notwendig, nur Daten mit adäquater Qualität zu verwenden. Aus diesem Grund werden diejenigen Durchgänge von der weiteren Analyse ausgeschlossen, bei denen im Intervall $[t_{\text{Start}}:t_{\text{Break}}]$ die Kovarianz von Griffkraft und Zugkraft negativ ist. Dies kann zum Beispiel bei Durchläufen der Fall sein, bei denen der Proband bereits

3. Ergebnisse

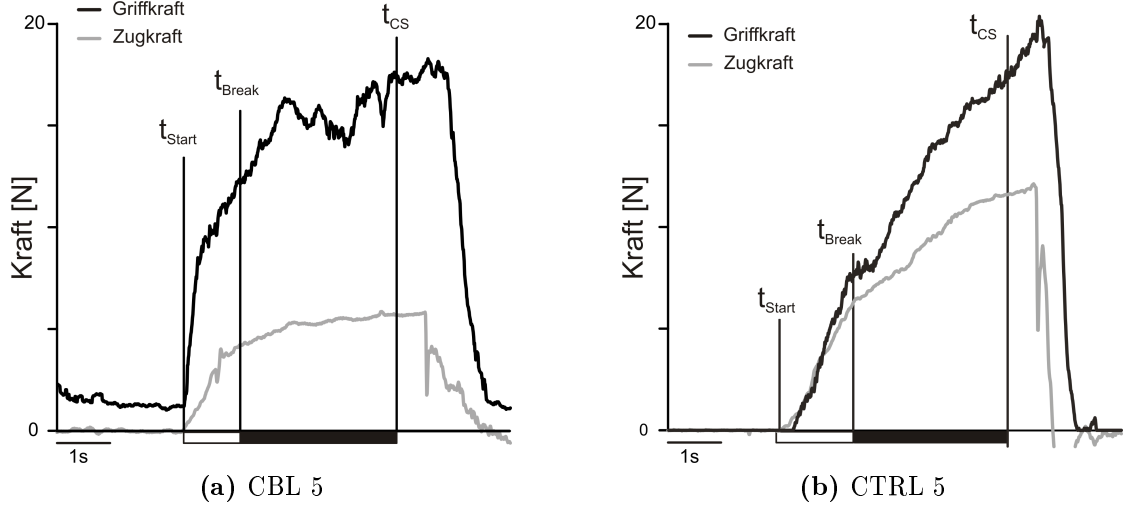


Abbildung 3.6.: Griffkraftverlauf: Gezeigt sind die Messwerte der Zugkraft und der Griffkraft für Einzeltrials des Patienten CBL 5 und CTRL 5. Eingezeichnet sind die Werte von t_{Start} , t_{Break} , t_{CS} . Die weißen und schwarzen Balken unter der x-Achse verdeutlichen nochmals die untersuchten Teilintervalle.

vor Beginn „sicherheitshalber“ den Metallstab kräftig angefasst hat, weshalb er in der Zugphase die Griffkraft zunächst nicht weiter steigern musste. Insgesamt gibt es in der Patientengruppe 1443 Durchgänge, deren Zug- und Griffkraftverlauf analysiert werden kann. Nach Ausschluss der Durchläufe mit negativer Kovarianz im ersten Abschnitt verbleiben 1332 Durchgänge. Für das Modell werden natürliche Logarithmen der Daten berechnet. Deshalb können auch Durchgängen mit einer Kovarianz < 0 in Abschnitt 2 ($[t_{\text{Break}}: t_{\text{CS}}]$) nicht betrachtet werden. Nach Ausschluss dieser Durchläufe verbleiben im Fall der Patienten 1068 Durchgänge. Bei den Kontrollen haben von 1449 Durchgängen 1429 im ersten Abschnitt eine Kovarianz > 0 . Davon weisen wiederum 1329 auch im zweiten Abschnitt eine positive Kovarianz auf und können in die Stochastic Frontier Analysis (SFA) eingebracht werden.

3. Ergebnisse

		Abschnitt 1		Abschnitt 2	
		CBL	CTRL	CBL	CTRL
$\ln(\text{VarGrip})$	Mittelwert	2,063	1,023	1,164	1,109
	Std.-Abw.	1,665	2,003	1,732	1,746
$\ln(\text{CovGripLoad})$	Mittelwert	1,550	0,786	-0,389	0,127
	Std.-Abw.	1,276	1,737	1,864	1,882

Tabelle 3.2.: Ausgangsdaten der SFA-Modelle: Auffallend sind die höheren Mittelwerte in Abschnitt 1 für die Daten der Patienten, sowie die im Mittel niedrigere Kovarianz der Patientendaten in Abschnitt 2. Im Fall der Patienten werden $n = 1068$, bei den Kontrollen $n = 1329$ Durchgänge betrachtet.

Zunächst werden die zusammenfassenden Statistiken der Ausgangsdaten rein deskriptiv betrachtet. Die Durchgänge der Patienten in Abschnitt 1, d.h. zwischen t_{Start} und t_{Break} weisen sowohl im Logarithmus der Varianz der Griffkraft, als auch im Logarithmus der Kovarianz von Griffkraft und Zugkraft einen größeren Mittelwert auf (2,063 vs. 1,023 bei $\ln[\text{Var}(\text{Griffkraft})]$, 1,550 vs. 0,786 bei $\ln[\text{Cov}(\text{Griffkraft}, \text{Zugkraft})]$). Diese Beobachtung ist eine Folge der Bewegungsdekomposition, wie sie in Abschnitt 3.1 beschrieben wurde. Patienten neigen dazu, die Zugbewegung in zwei Abschnitte zu unterteilen. Dabei kommt es in Abschnitt 1 zu einem schnellen Anstieg der Zugkraft gefolgt von einem geringeren Anstieg in bis hin zur Stagnation in Abschnitt 2. Aus diesem Grund ist zu erwarten, dass die Varianz der Griffkraft genau wie die Kovarianz von Griff- und Zugkraft in Abschnitt 1 besonders groß sind.

In Abschnitt 2 ist die logarithmierte Kovarianz von Griffkraft und Lastkraft in beiden Gruppen, besonders aber bei den Patienten, vermindert (-0,389 vs. 0,127). Die niedrigeren Werte von $\ln[\text{Cov}(\text{Griffkraft}, \text{Zugkraft})]$ sind ebenfalls eine Folge der Bewegungsdekomposition. Nachdem sich in Abschnitt 2 die Lastkraft weniger verändert, ist auch die Kovarianz von Griffkraft und Lastkraft in Abschnitt 2

3. Ergebnisse

niedriger. Dagegen sind in Abschnitt 2 die Mittelwerte von $\ln[\text{Var}(\text{Griffkraft})]$ in beiden Gruppen vergleichbar (1,164 vs. 1,109). Die Dekomposition des Zugkraftverlaufs kann eine vergleichbar hohe Varianz der logarithmierten Griffkraft in beiden Gruppen in Abschnitt 2 nicht erklären.

Für jeden Durchgang wird der natürliche Logarithmus der Varianz der Griffkraft dem Logarithmus der Kovarianz von Zugkraft und Griffkraft gegenübergestellt. Dies geschieht getrennt für Abschnitt 1 ($[t_{\text{Start}}: t_{\text{Break}}]$) (Abb. 3.7a) und Abschnitt 2 ($[t_{\text{Break}}: t_{\text{CS}}]$) (Abb. 3.7b). Mit den Daten sowohl der Durchgänge der Patienten als auch der Kontrollprobanden wird dann jeweils ein SFA-Modell gemäß Gleichung 2.8 geschätzt. Die Geraden in Abb. 3.7a und b sind Ergebnisse des Modells. Sie ergeben sich aus den Koeffizienten α und β in Gleichung 2.8. Durch sie wird die optimale logarithmierte Kovarianz, die mit einer gegebenen logarithmierten Varianz der Griffkraft erreicht werden kann, dargestellt. Werte oberhalb dieser Geraden lassen sich allein durch stochastische Fehler erklären, Werte darunter durch einen stochastischen Fehler und ineffiziente Bewegungsausführung. Zahlenwerte zu den Geradenparametern sind in Appendix B angegeben.

3. Ergebnisse

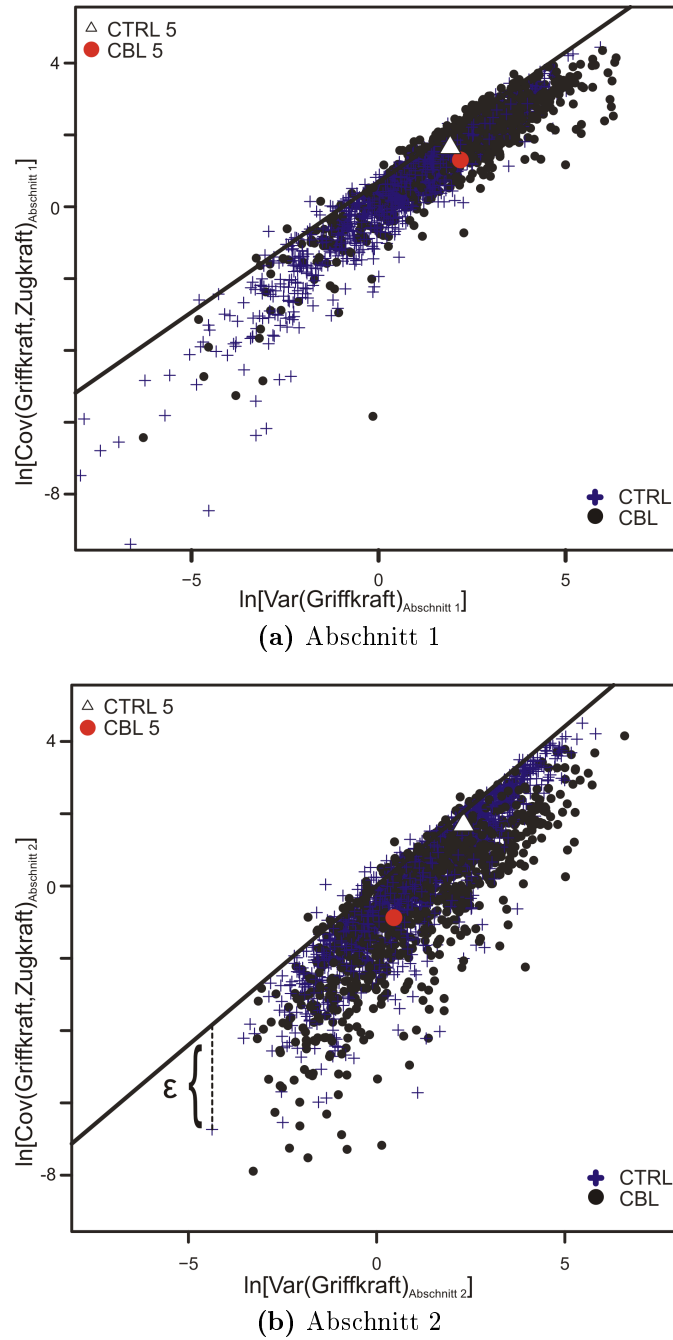


Abbildung 3.7.: Effizienz-Analyse. Rohdaten und SFA-Gerade: Gezeigt sind für alle Durchgänge die natürlichen Logarithmen der Varianz der Griffkraft und der Kovarianz von Griffkraft und Zugkraft für Abschnitte 1 ($[t_{Start}; t_{Break}]$) und Abschnitt 2 ($[t_{Break}; t_{CS}]$). Die Gerade ergibt sich aus den Modellparametern für ein Stochastic Frontier Modell gemäß Gleichung 2.8. Je weiter unterhalb ein Punkt von dieser Gerade liegt, desto kleiner ist die Abweichung ϵ , und desto ineffizienter wurde die Aufgabe gelöst. ϵ als Abstand zur Geraden ist in **b)** für einen Durchlauf verdeutlicht. Der rote Kreis bezeichnet den in Abb. 3.6a gezeigten Einzeldurchgang von CBL 5, das weiße Dreieck den Einzeldurchgang von CTRL 5 aus Abb. 3.6b.

3. Ergebnisse

Ineffizient ist ein Durchlauf, wenn für eine gegebene Varianz der Griffkraft nur eine vergleichsweise geringe Kovarianz von Griffkraft und Zugkraft erzeugt wird. Da Logarithmieren der Daten eine streng monoton positive Transformation der Daten ist, gilt dieser Zusammenhang auch für die Logarithmen. Wenn ein Durchgang bei gleicher logarithmierter Varianz der Griffkraft eine geringere logarithmierte Kovarianz aufweist, kommt er weiter unterhalb der Geraden zu liegen (Abb. 3.7, z.B. roter Kreis für den Einzeldurchlauf von CBL 5 aus Abb. 3.6a, bzw. weißes Dreieck für den Einzeldurchlauf von CTRL 5 aus Abb. 3.6b).

Insbesondere in Abschnitt 2 liegen die Datenpunkte der Patienten weiter unterhalb der Geraden. Dies führt zu Residuen der Patientendurchläufe (Abb. 3.8b, rote durchgezogene Linie), welche kleiner als die Residuen der Durchläufe von Probanden sind (Abb. 3.8b, blaue gestrichelte Linie).

Mittels Gleichung 2.11 lässt sich das Residuum in einen Effizienzwert überführen. Dieser stellt das Verhältnis von erreichter zu optimaler Kovarianz dar. Da für jeden Abschnitt ein eigenständiges SFA-Modell geschätzt wurde, ergibt sich auch für jeden Abschnitt eine eigene Funktion für die Umrechnung der Residuen, ϵ , in Effizienzwerte PE (Abb. 3.8c und d). Das Ergebnis der Anwendung der Funktionen zeigen Abb. 3.8e und f. Wie die ähnliche Verteilung der Residuen ϵ in Abschnitt 1 (Abb. 3.8a) für die beiden Gruppen bereits vermuten lässt, kann auch nach Anwendung der Transferfunktion keine Trennung der beiden Gruppen vorgenommen werden (Abb. 3.8e).

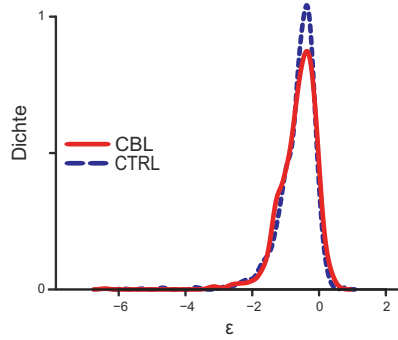
Ein anderes Bild ergibt sich bei Betrachtung von Abschnitt 2 (Abb. 3.8f). In Abschnitt 2 sind die Durchgänge der Patienten weniger effizient ausgeführt worden als die der Kontrollprobanden. Für die Patienten ergibt sich eine rechtsschiefe, für Kontrollprobanden eine linksschiefe Verteilung 3.8f. Die Transformation der

3. Ergebnisse

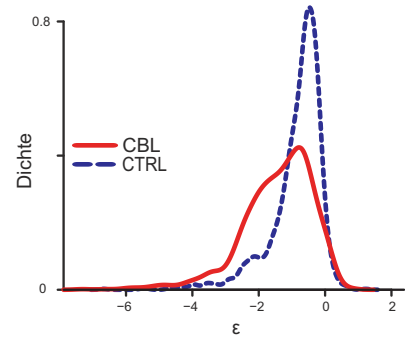
Residuen mittels Gleichung 2.11 führt zu zwei vorteilhaften Aspekten. Zum einen ist der Unterschied der Dichtefunktionen der Effizienzwerte augenscheinlich deutlicher als der Unterschied der Residuen, zum anderen werden die Residuen in eine interpretierbare Größe umgewandelt.

Für die in Abb. 3.6 gezeigten Einzeltrials ergeben sich folgende Effizienzwerte: für Abschnitt 1 0,41 für CBL 5 und 0,67 für CTRL 5. In Abschnitt 2 führt die Effizienzanalyse zu den Werten 0,30 (CBL 5) und 0,70 (CTRL 5).

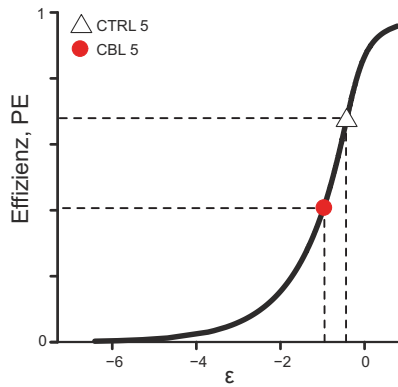
3. Ergebnisse



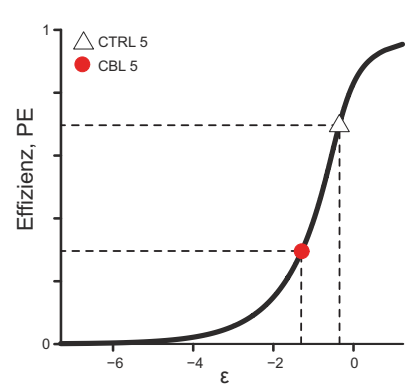
(a) Dichtefunktion der Residuen ϵ in Abschnitt 1



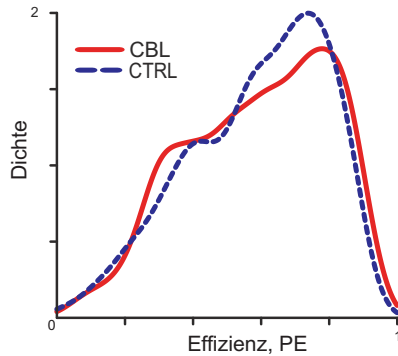
(b) Dichtefunktion der Residuen ϵ in Abschnitt 2



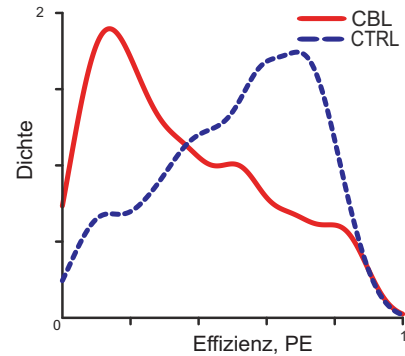
(c) Zusammenhang von ϵ und PE in Abschnitt 1



(d) Zusammenhang von ϵ und PE in Abschnitt 2



(e) Dichtefunktion der Effizienzwerte PE in Abschnitt 1



(f) Dichtefunktion der Effizienzwerte PE in Abschnitt 2

Abbildung 3.8.: Zusammenhang von ϵ und PE : Gezeigt ist für die Abschnitte 1 und 2 zunächst die Dichtefunktion der Verteilung der Residuen ϵ für ein SFA-Modell gemäß Gleichung 2.8. Es folgt die graphische Darstellung des Zusammenhangs von ϵ und PE gemäß Gleichung 2.11, und schließlich die Verteilung der errechneten Effizienzwerte für Durchgänge von Patienten und Kontrollpersonen. Rote Kreise: Werte für den Einzeldurchgang von CBL 5 aus Abb. 3.6a, weiße Dreiecke: Werte für den Einzeldurchgang von CTRL 5 aus Abb. 3.6b.

3. Ergebnisse

Abschnitt 1 ist für die weitere Analyse nicht aufschlussreich, da sich keine Trennung der beiden Gruppen CBL und CTRL ergeben hat. Im nächsten Schritt werden für alle Durchgänge, die ein Versuchsteilnehmer mit einer Hand durchführt, Mittelwert und Standardfehler der Effizienzwerte aus Abschnitt 2 berechnet (Tab. 3.3). Die Mittelwerte je Person sind für beide Hände als Boxplot zusammengefasst (Abb. 3.9). In der Patientengruppe beträgt der Median dieser Mittelwerte 0,30. Bei den Kontrollprobanden beträgt der mediane Effizienzwert 0,51. Dass der Median in der Patientengruppe für beide Hände jeweils signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ist, kann mit einem einseitigen Wilcoxon-Rangsummen-Test bestätigt werden ($p < 0,01$). Signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen von DH und ndh bestehen in keiner der Gruppen. Obwohl der Gruppenvergleich signifikant ist, ist zu beachten, dass einzelne Kontrollprobanden die Aufgabe wenig effizient gelöst haben, während es auch Patienten mit sehr guten Ergebnissen gibt.

3. Ergebnisse

Tabelle 3.3.: Ergebnisse der Effizienzanalyse in Abschnitt 2

Person	ndh		DH	
	Mittelwert	Std.-Fehler	Mittelwert	Std.-Fehler
CBL 1	0,21	0,01	0,18	0,01
CBL 2	0,43	0,04	0,57	0,04
CBL 3	0,16	0,04	0,12	0,05
CBL 4	0,21	0,02	0,15	0,01
CBL 5	0,15	0,02	0,15	0,02
CBL 6	0,37	0,04	0,30	0,03
CBL 7	0,68	0,03	–	–
CBL 8	0,27	0,03	0,36	0,03
CBL 9	0,47	0,04	0,25	0,04
CBL 10	0,47	0,04	0,52	0,02
CBL 11	0,49	0,03	0,45	0,04

(a) Patienten

Person	ndh		DH	
	Mittelwert	Std.-Fehler	Mittelwert	Std.-Fehler
Ctrl 1	0,45	0,02	0,68	0,01
Ctrl 2	0,52	0,02	0,36	0,02
Ctrl 3	0,50	0,03	0,40	0,02
Ctrl 4	0,49	0,02	0,47	0,02
Ctrl 5	0,63	0,02	0,63	0,01
Ctrl 6	0,30	0,04	0,33	0,04
Ctrl 7	0,49	0,04	0,60	0,03
Ctrl 8	0,45	0,02	0,45	0,02
Ctrl 9	0,52	0,03	0,63	0,02
Ctrl 10	0,55	0,03	0,64	0,01
Ctrl 11	0,59	0,05	0,51	0,04

(b) Kontrollprobanden

3. Ergebnisse

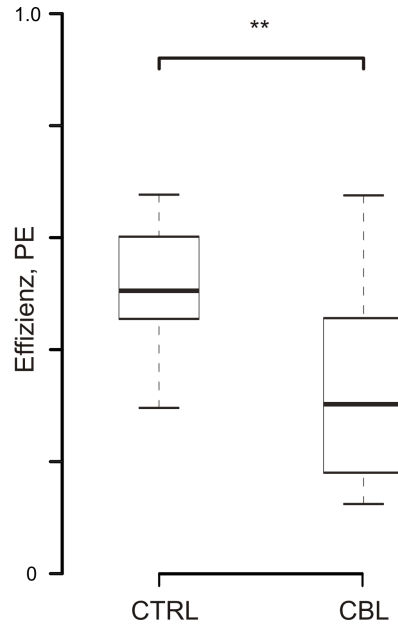


Abbildung 3.9.: Bewegungseffizienz in Abschnitt 2: Für jede Person und jede Hand wird der Mittelwert der Effizienzwerte in Abschnitt 2 (zwischen t_{Break} : t_{CS}) berechnet. Die Boxplots zeigen diese Mittelwerte aufgeteilt nach Gruppenzugehörigkeit. Wilcoxon-Rangsummentest: ** $p < 0,01$.

3.3. Assoziatives Lernen

3.3.1. Assoziatives Lernen - Gruppenvergleich

Konditionierte Antworten zeichnen sich durch eine Zugkraftänderung im CSUS-Fenster zwischen t_{CS} und t_{US} aus (Abb. 3.10a). Dieser Zugkraftabfall ist in den USalone-Durchgängen nicht zu beobachten (Abb. 3.10b).

Für die USalone-Durchgänge wird die Steigung im gesamten CSUS-Fenster α_2 , gemäß Gleichung 2.4 berechnet (Abb. 3.11, schwarze Kreise). Auf die Messwerte der CSUS-Daten wird ein Modell nach Gleichung 2.6 angewendet, um den Zeitpunkt des Strukturbruchs τ zu erhalten. Relevant für die Klassifizierung in Durchläufe mit und ohne CR ist dann der mit Gleichung 2.7 erhaltene Steigungswert β_2

3. Ergebnisse

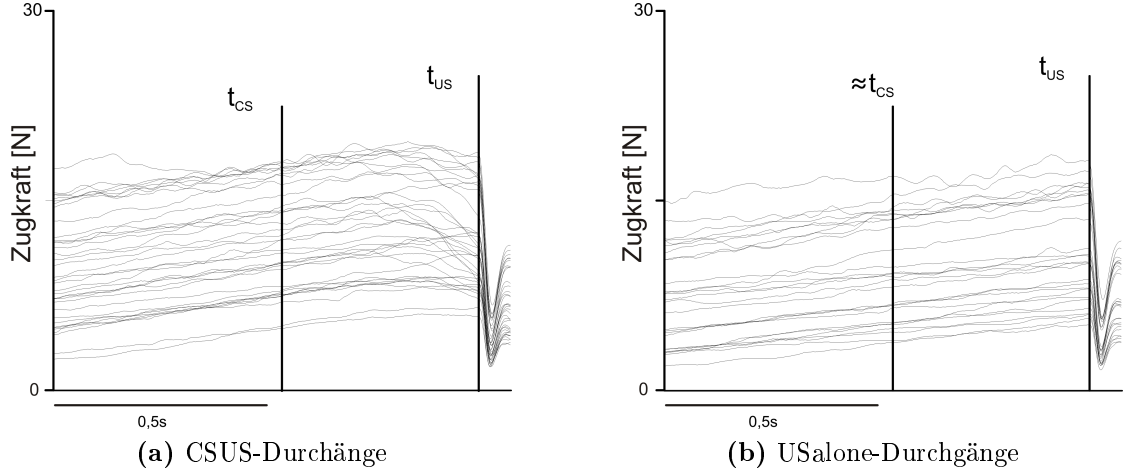


Abbildung 3.10.: Alle Durchgänge des Probanden CTRL 1: Zugkraftkurven aller Durchgänge der dominanten Hand des Kontrollprobanden CTRL 1 ab etwa 500 ms vor CS. Die linke vertikale Linie bezeichnet den Zeitpunkt des CS, oder im Fall der USalone-Durchgänge den vergleichbaren Zeitpunkt. Ab t_{CS} ist ein Unterschied zwischen den CSUS- und den USalone-Durchgängen sichtbar. Es finden sich in einigen Durchgängen ab einem gewissen Zeitpunkt im Intervall $[t_{CS}; t_{US}]$ abfallende Zugkraftverläufe.

für den Zeitabschnitt $[\tau; t_{US}]$ (Abb. 3.11, blaue Vierecke). Das Klassifikationskriterium ($crit$, Gleichung 2.5) beträgt für die beispielhaft gezeigten Messdaten der dominanten Hand des Kontrollprobanden CTRL 1 $6,4 \cdot 10^{-5}$ N/s. CSUS-Durchläufe mit einem β_2 -Steigungswert kleiner als $6,4 \cdot 10^{-5}$ N/s können auf einem 5% Signifikanzniveau als mit CR klassifiziert werden. Auf diese Weise werden bei der dominanten Hand von CTRL 1 in 86% aller CSUS-Durchgänge CRs nachgewiesen.

Betrachtet man die Ergebnisse der dominanten Hand von CBL 1, so ergibt sich ein anderes Bild. Hier ist eine Steigungsänderung bei CSUS-Durchläufen kaum erkenntlich (Abb. 3.12a). Die Testgröße $crit$ beträgt im Fall des Patienten $-300 \cdot 10^{-5}$ N/s. Lediglich 6,5% der CSUS-Durchgänge unterschreiten diesen Wert. $crit$ ist im Fall von CBL 1 kleiner als bei CTRL 1. Dies liegt hauptsächlich an den niedrigeren Steigungswerten α_2 der USalone-Durchläufe. Um von einer signi-

3. Ergebnisse

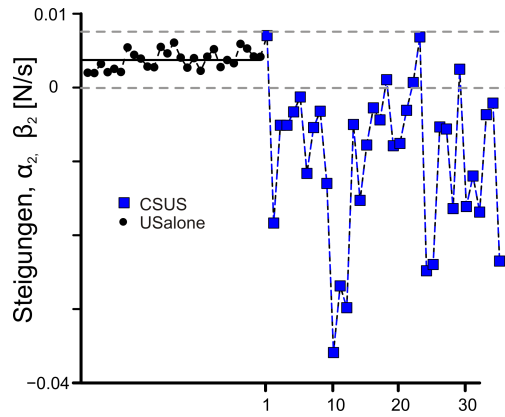


Abbildung 3.11.: Klassifikation der CSUS-Durchläufe von CTRL 1: Gezeigt sind für die USalone Durchgänge die gemäß Gleichungen 2.4 berechneten Steigungswerte α_2 sowie die für die CSUS-Durchgänge berechneten Werte β_2 aus Gleichung 2.6. Die durchgezogene Linie bezeichnet den Mittelwert der Steigungswerte α_2 der USalone-Durchläufe. Die beiden gestrichelten Linien geben den oberen und unteren Wert des Schwellenwertes *crit* aus Gleichung 2.5 an. Bei CTRL 4 bestand die CR offensichtlich aus einem Abfallen der Zugkraft. Der Konditionierungsnachweis beruht auf einem einseitigen Test. Wenn also der β_2 -Steigungswert in einem CSUS-Durchgang den unteren Wert von *crit* unterschreitet, gilt eine konditionierte Antwort auf den CS als nachgewiesen.

3. Ergebnisse

fikanten Änderung der Zugkraftsteigung im CSUS-Fenster ausgehen zu können, müssen die Steigungswerte β_2 der CSUS-Durchläufe deshalb umso niedriger sein. Die Weite des gesamten Konfidenzintervalls der α_2 -Werte ist bei beiden untersuchten Händen vergleichbar. Sie beträgt bei CTRL 1 0,0076 N/s und 0,0084 N/s bei CBL 1. Der Unterschied ist verglichen mit der Schwankungsbreite der β_2 -Steigungswerte der CSUS-Durchläufe bei CTRL 1 (Abb. 3.11) vernachlässigbar.

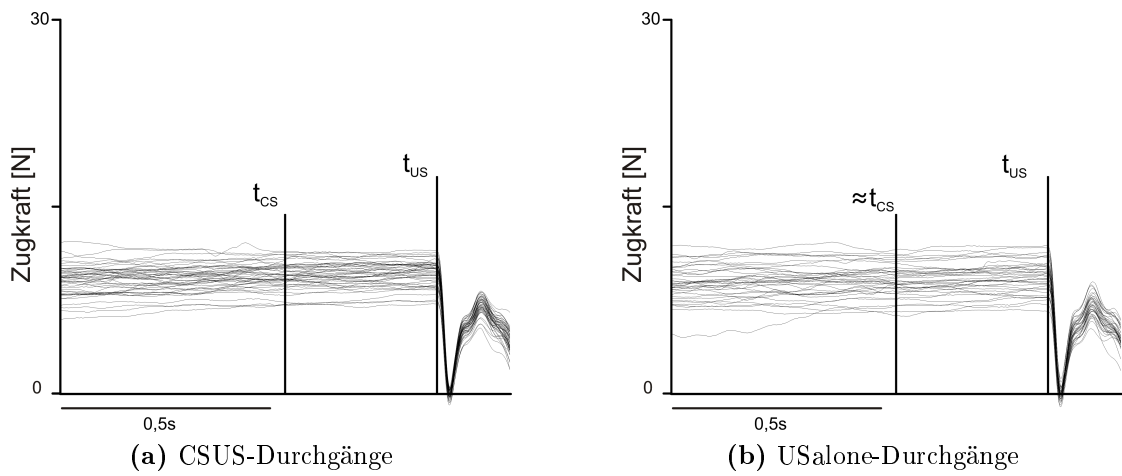


Abbildung 3.12.: Alle Durchgänge des Patienten CBL 1: Zugkraftkurven aller Durchgänge der dominanten Hand des Patienten CBL 1. Die vertikale Linie bezeichnet den Zeitpunkt des CS, oder im Fall der USalone-Durchgänge den vergleichbaren Zeitpunkt. Ein Unterschied im Steigungsverhalten zwischen CSUS- und USalone-Durchgängen ist nicht ersichtlich.

3. Ergebnisse

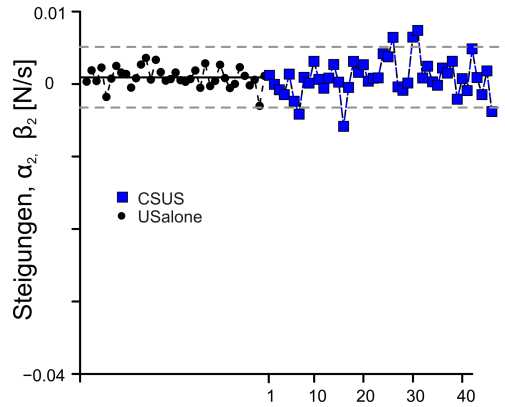


Abbildung 3.13.: Klassifikation der CSUS-Durchläufe von CBL 1: Die Erklärung entspricht der zu Abb. 3.13.

Auch im Vergleich der Patienten und der Kontrollgruppe zeigt sich eine höhere Rate von CRs bei den gesunden Probanden. Hierzu wird für jeden Versuchsteilnehmer, für beide Hände separat, die CR-Inzidenz, das ist der Anteil der CSUS-Durchgänge mit CR an allen CSUS-Durchgängen, berechnet (Tab. 3.4). Bei den Kontrollprobanden beträgt der Median der CR-Inzidenz 24%. In der Patientengruppe ergibt sich ein Median von 10% (Abb. 3.14). Dieser Unterschied ist signifikant (einseitiger Wilcoxon-Rangsummen-Test, $p < 0,01$). Innerhalb beider Gruppen sind die Ergebnisse inhomogen: die Spannweite der Daten beträgt bei Betrachtung beider Hände in der Patientengruppe 80% und in der Kontrollgruppe 79%. Kein signifikanter Unterschied besteht in beiden Gruppen zwischen den Ergebnissen von dominanter und nicht-dominanter Hand eines Teilnehmers (gepaarte Wilcoxon-Rangsummen-Tests, $p = 1$ (CTRL), $p = 0,46$ (CBL)).

Wie in der Beschreibung des Versuchsablauf in Abschnitt 2.3 erwähnt, sind die CSUS-Durchgänge in fünf Blöcke zu je zehn Durchgänge eingeteilt. Für jede untersuchte Hand wird je Block die CR-Inzidenz bestimmt. Hieraus werden für die Patienten- und Kontrollgruppe Mittelwerte und Standardfehler für jeden Block von

3. Ergebnisse

Tabelle 3.4.: Ergebnis des assoziativen Lernens: CR-Inzidenzen

Person	CR-Inzidenz [%]	
	ndh	DH
CBL 1	11	7
CBL 2	6	10
CBL 3	8	7
CBL 4	84	78
CBL 5	8	18
CBL 6	16	33
CBL 7	11	–
CBL 8	8	4
CBL 9	8	33
CBL 10	6	10
CBL 11	10	10

(a) Anteil der CSUS-Trials der Patienten mit nachgewiesener CR

Person	CR-Inzidenz [%]	
	ndh	DH
Ctrl 1	72	86
Ctrl 2	18	38
Ctrl 3	16	12
Ctrl 4	34	28
Ctrl 5	44	18
Ctrl 6	26	28
Ctrl 7	14	7
Ctrl 8	18	20
Ctrl 9	61	57
Ctrl 10	13	24
Ctrl 11	25	19

(b) Anteil der CSUS-Trials der Kontrollprobanden mit nachgewiesener CR

3. Ergebnisse

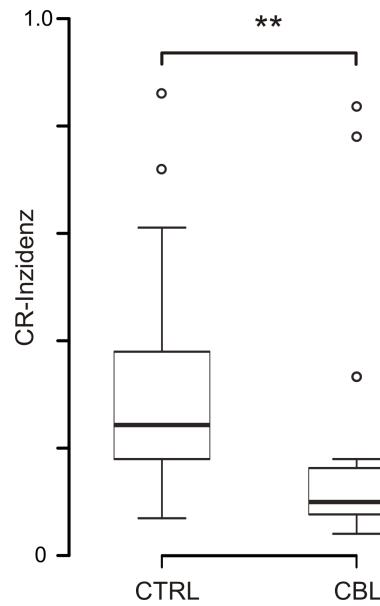


Abbildung 3.14.: CR-Inzidenzen: Für jede untersuchte Hand wird die CR-Inzidenz bestimmt. Die Boxplots zeigen die CR-Inzidenzen der einzelnen Hände nach Gruppenzugehörigkeit geordnet. ** $p < 0,01$.

10 CSUS-Durchläufen bestimmt. Die Konditionierungsraten je Block unterscheiden sich dabei insgesamt nicht signifikant voneinander (Abb. 3.15).

Für jeden Block wird auch der Mittelwert und die Standardabweichung von τ berechnet. Es ergeben sich von Block zu Block keine systematischen Unterschiede des Mittelwerts. Auch die Standardabweichung verändert sich nicht. Dies gilt auch dann, wenn nur die Durchgänge mit nachgewiesener CR betrachtet werden.

Ähnlich wie bei der Analyse der Bewegungsdekomposition wird der Zusammenhang von klinischen Scores und der CR-Inzidenz untersucht. Auch hier ergeben sich weder für Gesamt- noch für Teil-Scores signifikant von Null verschiedene Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten. Ebenfalls findet sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen CR-Inzidenz und Alter.

3. Ergebnisse

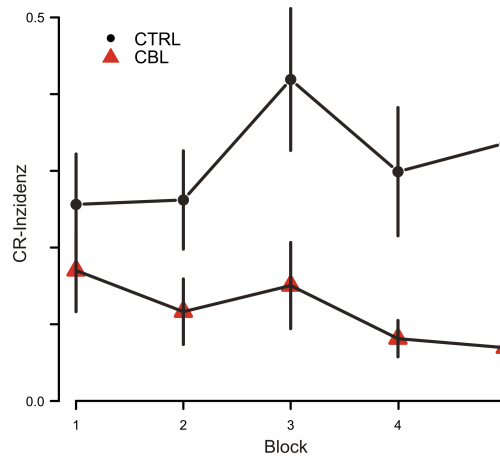


Abbildung 3.15.: Mittlere CR-Inzidenz je Block: Dargestellt sind Mittelwert (Symbole) \pm Standardfehler (vertikale Linien) der für jede untersuchte Hand bestimmten CR-Inzidenz in jedem Block. In der Darstellung der Ergebnisse der Patienten fehlen die Werte von CBL 4. Bei ihm zeigen sich Konditionierungsraten $> 0,75$, so dass eine Betrachtung in der Gruppe der CBL nicht sinnvoll scheint.

3.3.2. Spezifität des Klassifikationsalgorithmusses

Zur Abschätzung des Anteils der „falsch positiven“ Durchläufe wird der Klassifikationsalgorithmus auch auf die Daten der USalone-Durchläufe angewandt. Einbezogen in die Analyse werden alle USalone. Ein vom Algorithmus als „mit CR“ klassifizierter Durchlauf stellt einen falsch klassifizierten Durchlauf dar, da eine Zugkraftänderung ohne CS nicht mit einem CS in Zusammenhang stehen kann. Insgesamt werden in der Patientengruppe 5,4% und in der Kontrollgruppe 2,9% aller USalone-Durchläufe fälschlicherweise als „mit CR“ klassifiziert. Betrachtet man die Ergebnisse einzelner Hände fallen einige Ausnahmen auf. Die hohe falsch-positiven-Rate der nicht-dominanten Hand von CBL 1 mit 14% und der dominante Hand von CBL 6 mit 15% können auf das Vorliegen eines Tremors zurückgeführt werden (Abb. 3.16a und b). Bei der dominanten Hand von CBL 4 mit einer falsch-positiven-Rate von 18% sowie der nicht-dominanten Hand von CTRL 5 mit

3. Ergebnisse

16% erklären zufällige Abfälle der Zugkraft während des gesamten Intervalls (CBL 4) bzw. gehäuft kurz vor US (CTRL 5) den hohen Anteil falsch positiver Werte (Abb. 3.16c und d).

3. Ergebnisse

Tabelle 3.5.: Falsch klassifizierte USalone-Durchläufe

Person	falsch-positive [%]	
	ndh	DH
CBL 1	14	0
CBL 2	2	3
CBL 3	0	3
CBL 4	18	3
CBL 5	10	3
CBL 6	5	15
CBL 7	0	–
CBL 8	10	0
CBL 9	4	4
CBL 10	4	5
CBL 11	0	3

(a) Anteil der USalone-Durchläufe der Patienten mit fälschlich nachgewiesener CR (falsch positiv klassifizierte Durchläufe)

Person	falsch-positive [%]	
	ndh	DH
Ctrl 1	0	0
Ctrl 2	3	10
Ctrl 3	5	7
Ctrl 4	0	0
Ctrl 5	16	0
Ctrl 6	0	3
Ctrl 7	0	0
Ctrl 8	0	7
Ctrl 9	0	5
Ctrl 10	0	0
Ctrl 11	0	0

(b) Anteil der USalone-Durchläufe der Kontrollprobanden mit fälschlich nachgewiesener CR (falsch positiv klassifizierte Durchläufe)

3. Ergebnisse

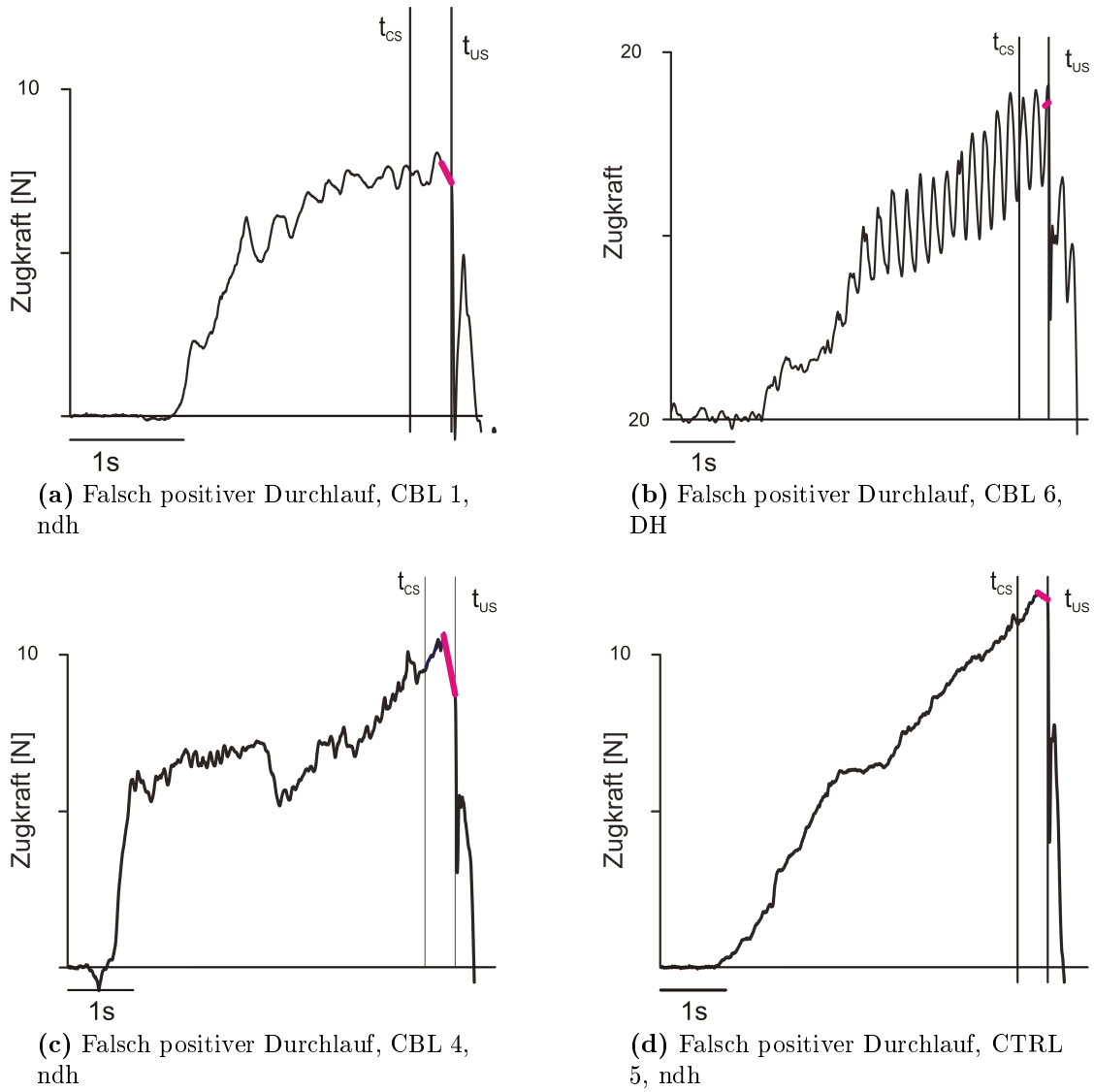


Abbildung 3.16.: Falsch positiv klassifizierte USalone Trials: Gezeigt ist die Zugkraft während des gesamten Durchlaufs. Die vertikalen Linien bezeichnen den Zeitpunkt, an dem der CS erscheinen würde, wenn es sich um einen CSUS-Durchlauf handeln würde, und den Zeitpunkt des US. Die roten Linien stellen Modellschätzungen der Zugkraft im Zeitraum $[\tau:t_{US}]$ dar. Die Steigungswerte dieser Geraden sind Grundlage für die Klassifikation. **a,b):** Zugkraftänderungen (u.a.) kurz vor US wegen eines Tremors bei CBL 1 (ndh) und CBL 6 (DH). **c,d):** Zufälliger Zugkraftabfall kurz vor US bei CBL 4 (ndh) und CTRL 5 (ndh).

4. Diskussion

Im Ergebnisteil wurden drei verschiedene Aspekte der motorischen Beeinträchtigung von Patienten mit degenerativer Kleinhirnerkrankung untersucht. Neben der Fähigkeit, einen langsamen und kontinuierlichen Kraftanstieg zu erzeugen, wurde die Fähigkeit, zwei Kräfte aufeinander abzustimmen, untersucht. Der dritte Teilaspekt betrachtete die Frage, ob Kleinhirnpatienten im Rahmen des assoziativen Lernens ein laufendes Motorprogramm auf einen neuen Kontext hin anpassen können. Bevor die Ergebnisse inhaltlich diskutiert werden, sollen noch einmal die verwendeten Methoden besprochen werden.

4.1. Methodenkritik

4.1.1. Bewegungsdekomposition - Erläuterung der Modellverbesserung

Während der Auswertung der Messdaten wurde beobachtet, dass einige Studienteilnehmer, insbesondere in der Patientengruppe, dazu neigten, die Zugkraft zunächst sehr stark zu steigern, um sie dann bis zum Zeitpunkt der Stabfreigabe etwa konstant zu halten. Gesucht wurde eine Möglichkeit, diese Beobachtung quantita-

4. Diskussion

tiv zu beschreiben. Gewählt wurde dafür der Vergleich der Güte der Beschreibung der Messdaten durch ein Modell mit zwei linearen Splines mit der Anpassungsgüte eines Modells mit nur einem linearen Trend.

Im Ergebnisteil sind jeweils mediane Werte für $R^2_{\text{TwoSpline}}$ und $R^2_{\text{LinearTrend}}$ und das Ausmaß der Verbesserung $R^2_{\text{TwoSpline}} - R^2_{\text{LinearTrend}}$ angegeben worden. Für theoretische Überlegungen und insbesondere die graphische Veranschaulichung scheint es vorteilhaft, alleine das Ausmaß der Verbesserung $R^2_{\text{TwoSpline}} - R^2_{\text{LinearTrend}}$ für einen Einzeldurchlauf zu betrachten. Es gilt dabei immer: Je größer das Ausmaß der Verbesserung, desto geringer der Wert von $R^2_{\text{LinearTrend}}$.

Damit die Einführung eines Modells mit zwei linearen Splines zu einer deutlich besseren Beschreibung der Zugkraft-Daten führt, müssen zwei Voraussetzungen gegeben sein: Zum einen müssen die Steigungen und damit die Varianzen in den beiden Abschnitten verschieden sein. Wenn diese erste Voraussetzung erfüllt ist, müssen zusätzlich beide Abschnitte einen relevanten Beitrag zur Gesamtvarianz leisten. Der Beitrag zur Gesamtvarianz eines Abschnitts ist neben der Geradensteigung abhängig vom Anteil seiner Dauer an der Gesamtdauer (Abb. A.1 und Abb.A.2).

Die Dauer der Zugphase wird im Experiment von einem Zufallsgenerator festgelegt. Dies hat bei Durchläufen mit deutlichem Steigungsunterschied und relativ konstantem t_{Break} zur Folge, dass der Anteil des Abschnitts 2 mit längerer Gesamtdauer zunimmt. Je nach Steigungsverhältnis und t_{Break} kann dies zu einer Zu- oder Abnahme der Verbesserung führen. Über die Variabilität der Dauer der Zugphase induziert das Experiment damit selbst eine Variabilität des Ausmaßes der Verbesserung. Diese induzierte Variabilität muss in Kauf genommen werden. Andernfalls wäre jeder Durchlauf gleich lang, und der Zeitpunkt der Stabfreigabe

4. Diskussion

könnte auch ohne Information des CS antizipiert werden. Diese Variabilität kann beherrscht werden, indem für jede untersuchte Hand auch nach Ausschluss aller nicht auswertbaren Durchläufe ≥ 45 Untersuchungen zur Verfügung stehen und die Ergebnisse in einem Ausreißer-resistentem Maß, dem Median, zusammengefasst werden.

4.1.2. Bewegungseffizienz - Erklärungen zur SFA

Die Untersuchung der Kopplung von Griffkraft und Zugkraft in der „Himbeer-Aufgabe“ wurde mit Hilfe der SFA (Stochastic Frontier Analysis) durchgeführt. Für Griffkraft und Zugkraft muss, damit ein Studienteilnehmer nicht während der Aufgabe am Greifstab abrutscht, der Zusammenhang $Zugkraft \leq Reibungskoeffizient \cdot Griffkraft$ erfüllt werden. Gleichheit gilt, wenn die Aufgabe vollständig effizient gelöst wird. Der zeitliche Verlauf der Messkurven von Griffkraft und Zugkraft sollte damit ähnlich sein.

Bei der „Himbeer-Aufgabe“ kommt es zumindest in der Patientengruppe zu einer Aufteilung des Zugkraftverlaufs in zwei Abschnitte, so dass es naheliegend ist, beide Abschnitte getrennt zu betrachten. In Abschnitt 2 verändert sich die Zugkraft häufig fast nicht mehr, die Griffkraft fluktuiert hingegen noch. Aus diesem Grund wurde die Kovarianz von Griffkraft und Lastkraft nicht, wie beim Korrelationskoeffizienten in Bezug zur Variabilität von Griffkraft und Lastkraft gesetzt, sondern nur zur Varianz der Griffkraft. Dabei mussten logarithmierte Daten verwendet werden, da nur nach Berechnung der Logarithmen ein linearer Zusammenhang gegeben war. Nachteilig an der Notwendigkeit des Berechnens logarithmischer Daten ist, dass Durchläufe mit negativer Kovarianz nicht unter-

4. Diskussion

sucht werden können, obwohl sie eindeutig für eine Entkopplung des Griffkraft-vom Zugkraftverlauf sprechen.

Ein naheliegender Ansatz zur Untersuchung des Zusammenhangs zweier Variablen sind Kleinstquadrat-Regressionsmodelle. Die Zielsetzung dieser Modelle ist eine optimale Beschreibung des Datensatzes im Sinne von $y = a \cdot x$. Ist der tatsächliche Zusammenhang aber $y \leq a \cdot x$, kann es zu schief-verteilten Residuen kommen, was Hypothesentests erschwert. Die Residuen der Kleinstquadratregressionen sind zudem zunächst nicht interpretierbar. Hierfür sind Adaptationen des Kleinstquadrat-Regressionsmodells erforderlich.

Methoden zur Analyse von Ineffizienz beruhen ebenfalls auf Regressionsschätzungen des Zusammenhangs der Variablen. Der Hauptunterschied zu Regressionsmodellen ist, dass der Achsenabschnitt nach „oben“ verschoben wird (Kumbhakar und Lovell, 2000, S. 70f.) (Abb. B.1). Die Gerade stellt dann basierend auf dem Datensatz eine Schätzung dar, welcher y-Wert für einen gegebenen x-Wert idealerweise erreichbar wäre. Residuen sind bei diesen Modellen deshalb im Sinne von Ineffizienz interpretierbar. SFA-Modelle stellen eine weitere Verfeinerung dar und berücksichtigen ausdrücklich, dass Abweichungen vom Optimum zwei Ursachen haben können: Einen stochastischen Einfluss sowie Ineffizienz.

Die „Himbeer-Aufgabe“ wurde von einem Studienteilnehmer effizient gelöst, wenn für eine gegebene Varianz der Griffkraft eine möglichst hohe Kovarianz von Griffkraft und Lastkraft erzeugt wurde. Hierfür gibt die SFA auf Grund der Ergebnisse aller untersuchter Durchgänge empirisch ein idealerweise zu erreichendes Optimum vor. Je deutlicher das Residuum kleiner als 0 ist, desto geringer ist

4. Diskussion

die Effizienz, mit der dieser Durchlauf ausgeführt wurde. Mit der Transferfunktion (Gleichung 2.11) ist eine Umrechnung des Residuums in einen Effizienzwert möglich. Je stärker das Residuum negativ ist, desto näher ist der zugeordnete Effizienzwert an 0.

Nachteilig an dem mit der SFA gefundenen Effizienzwert ist, dass er in einem datengetriebenen Analyseverfahren im Vergleich zu allen anderen untersuchten Durchläufen gefunden wird. Er kann daher nicht als Absolutwert mit Effizienzwerten aus anderen Experimenten verglichen werden. Basierend auf der Aggregation der Effizienzwerte ist lediglich die Aussage möglich, dass cerebelläre Patienten im Mittel die Aufgabe mit einer geringeren Effizienz als Kontrollprobanden gelöst haben, nicht aber zum Beispiel die Aussage, sie hätten sie mit einer Effizienz von „genau 30%“ gelöst, während die Effizienz im Fall der Kontrollprobanden „genau 50%“ betragen hätte.

Zusammenfassend stellt die SFA ein Verfahren zur Analysen von Datensätzen dar, in denen ein Zusammenhang im Sinne von $y \leq a \cdot x$ vermutet wird. Abweichungen von einem empirisch bestimmten Optimum erscheinen in niedrigen Effizienzwerten. In dieser Arbeit ist die SFA erstmals auf einen physiologischen Datensatz angewendet worden. Weitere Studien an Hand anderer physiologischer Datensätze sollten die Methode noch validieren.

4.1.3. Assoziatives Lernen - Begründung des Algorithmus

Für die Untersuchung des assoziativen Lernens wurde ein Algorithmus zum automatischen Nachweis von CRs entwickelt. Dieser Algorithmus beruht auf dem Vergleich von Steigungsparametern linearer Regressionsmodelle.

Für jeden CSUS-Durchlauf werden die Messwerte der Zugkraft im CSUS-Zeitfenster ($[t_{CS}; t_{US}]$) durch ein Zwei-Geraden-Modell approximiert und auf diese Weise der Zeitpunkt des Strukturbruchs geschätzt. Ein Zwei-Geraden-Modell, das die Messwerte nach der Kleinstquadrat-Methode optimal beschreibt, kann in jedem beliebigen Trial geschätzt werden - unabhängig davon, ob ein CS einen Strukturbruch bewirkt, oder nicht. Die Einschätzung der Relevanz des Strukturbruchs erfolgt bei der „Himbeer-Aufgabe“ durch den Vergleich mit Daten aus den USalone-Durchläufen: Steigungswerte für den zweiten Abschnitt des CSUS-Zeitfensters, β_2 , die angesichts der Verteilung der Steigungen α_2 der USalone-Durchläufe unwahrscheinlich sind, führen zum Nachweis einer CR.

Die Verwendung des Steigungswertes einer Regressionsgeraden als Testgröße führt zu einer teilweisen Resistenz gegenüber unregelmäßigen Zugkraftverläufen, da man auf diese Weise eine mittlere Steigung im untersuchten Zeitbereich betrachtet. Zudem wird für die Klassifizierung ein Schwellenwert basierend auf den Eigenschaften der Daten der USalone-Durchläufe für die untersuchte Hand berechnet. Dies trägt ebenfalls zu einer akzeptablen falsch-positiven-Rate bei. Wenn die Messdaten einer untersuchten Hand unregelmäßig sind, schwanken die Steigungswerte auch der USalone-Durchläufe. Dies beeinflusst die Testgröße und es wird erst ab umso kleineren (bzw. größeren) Werten von β_2 von einer CR ausgegangen.

4. Diskussion

Zur Abschätzung des Anteils der fälschlich als mit „CR“ klassifizierten Durchgänge wurde der Algorithmus auch auf die USalone-Durchgänge angewandt. Insgesamt war der Mittelwert des Anteil der „falsch positiven“ Durchläufe in den USalone-Durchgängen $< 5\%$. Allerdings bestanden Ausnahmen (Tab. 3.5), (Abb. 3.16). Einen Tremor in den Messdaten etwa (CBL 1, ndh; CBL 6, DH) sowie gehäufte zufällige Zugkraftabfälle kurz vor dem US (CBL 4, ndh, CTRL 5, ndh) kann der Algorithmus nicht ausgleichen. Bei Betrachtung des Verhältnisses des Anteils der „falsch-positiven“ USalone-Durchläufe zur CR-Inzidenz fiel auf, dass diese in der Gruppe der cerebellären Patienten größer ist. Deshalb ist davon auszugehen, dass der Algorithmus die CR-Inzidenz im Fall der Patienten überschätzt. Dies wird in Kauf genommen, da alle Daten einheitlich betrachtet werden sollen. Zudem ist für den Gruppenvergleich ein konservatives Vorgehen sogar anzustreben.

Zusammenfassend wurde also ein Algorithmus entwickelt, der das Auftreten einer CR in CSUS-Durchläufen durch den Vergleich von Steigungsparametern von CSUS-Durchläufen mit denen von USalone-Durchgängen nachweist. Diese Methode ist robust gegenüber Messfehlern, wie sich in der insgesamt niedrigen falsch-positiven Rate zeigt, und benötigt wenige statistische Annahmen.

4.2. Bewegungsdekomposition

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Patienten mit degenerativer Kleinhirnerkrankung Schwierigkeiten haben, eine über längere Zeit andauernde lineare Erhöhung

4. Diskussion

der Zugkraft zu erzeugen.

Betrachtet wurde ein Regressionsmodell, das einen zweiphasigen Verlauf der Zugkraftkurve berücksichtigt sowie eine Modellschätzung der Zugkraft mit einem Regressionsmodell mit nur einem einzigen linearen Zeittrend. Sowohl in der Gruppe cerebellärer Patienten als auch in der Kontrollgruppe ist ein Modell bestehend aus zwei linearen Splines in der Lage, die Messdaten nahezu vollständig zu beschreiben. Der mediane Wert von $R^2_{\text{TwoSpline}}$ beträgt in der Patientengruppe 0,97 und 0,99 in der Kontrollgruppe. Bei den Patienten fällt im Median die mittlere Steigung von 6,9 N/s im ersten Teilabschnitt auf 0,7 N/s im zweiten Teilabschnitt ab. Bei den Kontrollprobanden fällt sie von 4,9 N/s auf 2,0 N/s.

Betrachtet man $R^2_{\text{LinearTrend}}$ -Werte für ein Modell mit nur einem linearen Trend, so ergibt sich deshalb in der Patientengruppe für $R^2_{\text{LinearTrend}}$ ein Median von 0,77. Dieser Wert ist geringer als bei den Kontrollpersonen. Dort beträgt der Median von $R^2_{\text{LinearTrend}}$ 0,95. Die Verbesserung der Datenbeschreibung durch das Einbeziehen eines zweiphasigen Zugkraftverlaufs kann auch auf der Ebene eines Einzeldurchlaufs nachgewiesen werden. Hierzu wurde für jeden Durchlauf die Differenz $R^2_{\text{TwoSpline}} - R^2_{\text{LinearTrend}}$ bestimmt und ebenfalls je untersuchte Hand zum Median zusammengefasst. Die mediane Verbesserung beträgt 0,15 bei den Patienten und 0,05 bei den Kontrollprobanden.

Da die Berücksichtigung des Steigungsunterschieds zu einer Verbesserung der Datenbeschreibung führt und diese Verbesserung in der Gruppe der Patienten ausgeprägter ist, kann tatsächlich davon ausgegangen werden, dass Patienten die Zugphase in zwei Teilbewegungen trennen. Dieses Auftrennen wird in dieser Arbeit als Bewegungsdekomposition bezeichnet. Eigentlich bezeichnet dieser Begriff aber eine

4. Diskussion

Strategie von Ataxie-Patienten zur Vereinfachung von Mehr-Gelenks-Bewegungen, zum Beispiel im Rahmen des Finger-Nase-Versuchs.

4.2.1. Vorherige Studien

Vorherigen Studien zur Handmotorik ist gemeinsam, dass sie Kraftänderungen über sehr kurze Zeit untersuchten. Bei den Aufgaben zum Heben von Objekten waren die untersuchten Zeiträume kurz: Müller und Dichgans, 1994: ≈ 300 ms, Fellows u. a., 2001: ≈ 750 ms, Nowak u. a., 2002: ≈ 300 ms, Brandauer u. a., 2008: ≈ 500 ms. Die beobachteten Kraftanstiege waren dabei ≥ 10 N/s (Werte aus Abbildungen geschätzt). Während zyklischer Aufgaben betrugen die Dauer der Phasen der Kraftänderung ≤ 1 s (Rost u. a., 2005) bzw. ≤ 500 ms (Brandauer u. a., 2010) (Werte aus den angegebenen Frequenzen näherungsweise berechnet) und es wurden Kraftänderungen von ebenfalls ≥ 10 N/s (Werte ebenso aus Abbildungen geschätzt) verlangt.

In der „Himbeer-Aufgabe“ hingegen ist die Zugphase auf 1-5s verlängert. Die Vorgabe für das maximale Kraftinkrement betrug 7,5 N/s bei den Patienten und 5 N/s bei den Probanden. Die „Himbeer-Aufgabe“ unterscheidet sich somit von anderen experimentellen Ansätzen dadurch, dass sie ein kleines Kraftinkrement über ein längeres Zeitintervall fordert. Überschritt die Zugkraftsteigung diese Grenzwerte, wurden die Studienteilnehmer durch das Aufleuchten einer roten Lampe über eine zu starke Zugkraftänderung informiert. Ein größerer Schwellenwert für die Patienten war notwendig, um die Probanden nicht zu oft durch eine rote Lampe abzulenken. Darüber hinaus wurde der Schwellenwert, falls die Lampe zu oft aufleuchtete, im Verlauf des Experiments nach oben hin angepasst, um zu

4. Diskussion

verhindern, dass der zweiphasige Zugkraftverlauf durch die Rückmeldungen über die Lampe induziert wurde.

Motorische Einschränkungen, die mit den Ergebnissen der Bewegungsdekomposition bei der „Himbeer-Aufgabe“ vergleichbar sind, finden sich am ehesten in einer Studie von Mai u. a., 1988 bei einer Aufgabe, bei der Probanden für einige Sekunden eine visuell vorgegebene konstante Griffkraft erzeugen sollten. Kleinhirnpatienten hatten vor allem Schwierigkeiten, geringe vorgegebenen Kräfte (2,5 N) zu erzeugen. Bei größeren Kräften (12,5 N) waren sie weniger beeinträchtigt. Allerdings musste in dem Experiment von Mai u. a., 1988 eine konstante Kraft erzeugt werden. Die Fähigkeit zu feinen Kraftänderungen wurde an cerebellären Patienten bislang noch nicht untersucht.

4.2.2. Interne Forward-Modelle

Ein theoretisches Konzept der Sensomotorik sind interne Forward-Modelle. Interne Forward Modelle erstellen eine Vorhersage der sensorischen Folgen der motorischen Handlung (Wolpert u. a., 1998). Für interne Forward-Modelle wird eine Kleinhirnbeteiligung angenommen (Wolpert u. a., 1998; Popa u. a., 2013).

Eine Möglichkeit, das Zustandekommen des Strukturbruchs mit internen Forward-Modellen zu erklären, ergibt sich aus einem Beitrag von Johansson und Cole, 1992. In ihrer Arbeit schlagen die Autoren vor, dass Informationen aus Afferenzen der schnell adaptierenden FA (fast adapting)-II Mechanorezeptoren, den Paccini-Körpern, zur Auswahl des richtigen Steuerungsmodus für die Bewegung

4. Diskussion

genutzt werden (Johansson und Cole, 1992; Johansson und Westling, 1991; Johansson und Flanagan, 2009). Pacini-Körper sind Mechanorezeptoren, deren adäquater Reiz Vibrationen sind. Das heisst, ihre Aktionspotentialfrequenz ist proportional zu Beschleunigungen. Beschrieben wird von Johansson und Cole, 1992, ein Experiment zum Heben von Objekten. FA-II-Afferenzen waren während der Aufgabe nur zu bestimmten Zeitpunkten aktiv: beim Aufsetzen der Finger auf das Objekt und ein weiteres Mal zu Beginn der Bewegung. Die Autoren schlagen das Konzept der „discrete event, sensory-driven control“ vor: Aktivitäten der FA-II-Afferenzen sind nur zu wenigen Zeitpunkten der Bewegung aktiv und lösen dann jeweils neue motorische Handlungen aus. Auch das Ausbleiben einer von einem internen Forward-Modell vorhergesagten Aktivität der FA-II-Afferenzen kann steuernden Charakter haben. Wird nämlich zum Beispiel das Gewicht des zu hebenden Objekts unterschätzt, reicht die aufgewandte Kraft nicht zum Anheben aus und der Beginn der Bewegung, und damit die Aktivität der FA-II-Afferenzen, unterbleiben. Dieses unerwartete Ausbleiben der FA-II-Afferenzen löst dann eine weitere Erhöhung der Kraft aus (Johansson und Cole, 1992).

Im Kontext der „Himbeer-Aufgabe“ ist eine Aktivität der FA-II-Afferenzen einerseits beim Aufsetzen der Finger auf den Stab zu erwarten. Ein weiteres Mal sind sie erst wieder aktiv, wenn der Stab sich zu bewegen beginnt. Am Ende der Zugphase, wenn der Metallstab freigegeben wird, soll er sofort gebremst werden. Um diese Aufgabe bewältigen zu können, ist es für Probanden sinnvoll, die Zugkraft nicht unkontrolliert zu steigern sowie ständig die Stabfreigabe zu erwarten. Im Sinne des Modells von Johansson und Cole muss also ständig mit Aktionspotenzialen der FA-II-Afferenzen gerechnet werden. Es bedarf deshalb eines Forward-Modells, welches die erwarteten FA-II-Informationen vorhersagt.

4. Diskussion

Bleiben diese aus, weicht die Realität von der Erwartung ab. Das ZNS erhält ein Fehlersignal, welches bedeutet, dass die Zugkraft abermals erhöht werden muss, um mit der nächsten Erhöhung die Stabfreigabe zu erreichen. Aus einer Folge von nicht eingetretenen FA-II-Rückmeldungen, die jeweils einen erneuten Anstieg der Zugkraft auslösen, folgt mit dieser Erklärung ein lineares Ansteigen der Zugkraft.

Ein erneutes Erhöhen der Zugkraft wird immer dann ausgelöst, wenn sich die Vorhersage von Aktivität der FA-II-Afferenzen nicht bewahrheitet hat. Das Kleinhirn ist beteiligt an der Verrechnung von falschen Vorhersagen. Im Rahmen der klassischen Konditionierung etwa wird nach dem Erlernen des Zusammenhangs von CS und US in CSalone-Durchläufen fälschlicherweise vorhergesagt, dass ein US eintreten wird. In einer fMRT-Studie zum Lidschlussreflex bei gesunden Probanden zeigte sich tatsächlich eine stärkere Aktivierung im Kleinhirn nach CSalone als nach USalone Durchläufen (Ramnani u. a., 2000). Ebenso zeigte eine fMRT-Studien zu Augenbewegungen eine Aktivierung des Kleinhirns nach fehlgesteuerten Sakkaden (Liem u. a., 2013). Patienten mit degenerativer Kleinhirnerkrankung könnten daher ebenso in der Fähigkeit, ein internes Forward-Modell zur Vorhersage der sensorischen Auswirkungen der Stabfreigabe zu erstellen, beeinträchtigt sein. Aus diesem Grund könnte es nicht zu einer Abfolge der Erhöhung der Zugkraft um viele kleine Schritte und damit nicht zu einem linearen Zugkraftverlauf kommen.

Das etablierte Konzept der „discrete event, sensory-driven control“ und der internen Forward-Modelle mit starken Hinweisen für eine Kleinhirnbeteiligung sprechen für die oben gegebene Erklärung des Strukturbruchs in der Gruppe cerebellärer Pa-

4. Diskussion

tienten. Einschränkend muss aber eine fMRT-Studie zur Handmotorik (Jenmalm u. a., 2006) erwähnt werden. In dieser Studie zeigte sich, dass der posteriore Parietalcortex sowohl bei Über- als auch bei Unterschätzung der notwendigen Kraft aktiv war. Das Kleinhirn allerdings war nur aktiv, wenn ursprünglich eine höhere als die zum Heben eines Objekts erforderliche Kraft verwendet wurde. Dies könnte ein Widerspruch zur bisherigen Argumentation sein. Allerdings ist im Experiment von Jenmalm u. a., 2006 die Dauer des Kraftanstiegs stets < 500 ms (Werte aus Abbildungen geschätzt). Bei der „Himbeer-Aufgabe“ betrug die mittlere Dauer von Abschnitt 1 selbst bei CBL 4 > 700 ms. Es ist also nicht auszuschließen, dass Kleinhirnaktivität in fMRT-Untersuchungen nachzuweisen wäre, wenn dort ebenfalls über längere Zeit reichende isometrische Kraftanstiege untersucht würden.

4.3. Griffkraft-Lastkraft-Kopplung

In der Studie wurde die Kopplung von Griffkraft und Lastkraft untersucht. Hierfür wurde die Methode der Stochastic Frontier Analysis (SFA) verwendet. Es zeigten sich Unterschiede in der Effizienz der Bewegungsausführung in Abschnitt 2 zwischen t_{Break} und t_{CS} . Betrachtet wurden die natürlichen Logarithmen der Varianz der Griffkraft und der Kovarianz von Griffkraft und Zugkraft. Es konnte beobachtet werden, dass in Abschnitt 2 in der Patientengruppe die logarithmierte Varianz der Griffkraft ähnlich des Wertes der Probandengruppe war. Dagegen war die logarithmierte Kovarianz von Griffkraft und Lastkraft in der Patientengruppe niedriger. Dies führte zu niedrigeren Effizienzwerten. Es wurden für jede Person und je Hand mittlere Effizienzwerte bestimmt. Die Effizienzwerte waren für die Patienten niedriger. Der Median hieraus betrug in der Patientengruppe 0,30 und in der Kon-

4. Diskussion

trollgruppe 0,51. Die dominante Hand von CBL 7 konnte nicht untersucht werden, da hier keine zum Verhindern des Abrutschens ausreichend hohe Griffkraft erzeugt wurde. Die Beobachtung des Abrutschens spricht aber in diesem Fall ebenso für eine fehlerhafte Abstimmung von Griffkraft und Zugkraft.

4.3.1. Forward-Modelle

Die Erhöhung der Griffkraft und der Lastkraft können als zwei unterschiedliche Teile einer Bewegungsaufgabe betrachtet werden. Der zeitliche Verlauf dieser Kräfte muss dabei vom ZNS aufeinander abgestimmt werden. Die Erzeugung von Griffkraft beim Heben von Objekte wurde seit den 1980er Jahren an gesunden Probanden ausführlich untersucht (Johansson und Westling, 1984; Johansson und Westling, 1988a). Da der zeitliche Verlauf beider Kräfte parallel ist, wird davon ausgegangen, dass die Muskeln zur Erzeugung der beiden Kräfte gleichzeitig mit einem Feed-Forward Motorbefehl angesteuert werden (Flanagan und Wing, 1997). Die jeweils notwendigen Kräfte werden dabei auf der Basis der Vorhersagen interner Forward-Modelle geschätzt (Flanagan und Wing, 1997).

4.3.2. Bildgebungsstudien an gesunden Probanden

Die Beteiligung des Kleinhirns an der Kopplung von Griffkraft und Lastkraft ist in Bildgebungsstudien nachgewiesen worden. Kawato u. a., 2003 fanden in einem fMRT-Experiment zu zyklischen Veränderungen von Griff- und Lastkraft eine mit der Kraftkopplung in Zusammenhang stehende höhere Aktivität im ipsilateralen anterioren und superioren Cerebellum sowie im kontralateralen Biventer des Kleinhirns. Boecker u. a., 2005 zeigten in einer PET-Studie eine stärkere Aktivierung im

4. Diskussion

ipsilateralen posterioren Kleinhirn bei gleichzeitiger willkürlicher zyklischer Veränderung von Griff- und Lastkraft als bei Änderung nur einer Kraft. Eine weitere fMRT-Studie (Ehrsson u. a., 2003) hatte eine Aktivierung des posterioren Parietalkortex bei der Griffkraft-Lastkraft-Kopplung nachgewiesen. Daher weisen Boecker u. a., 2005 darauf hin, dass die Kopplung der beiden Kräfte wahrscheinlich nicht alleinige Aufgabe nur einer einzigen Struktur ist. Vielmehr sei die Kopplung Aufgabe eines Netzwerks unter Beteiligung des Kleinhirns.

4.3.3. Vergleich mit vorherigen Ergebnissen zur Griffkraft-Lastkraft-Kopplung

Die Kopplung von Griffkraft und Lastkraft bei Patienten mit degenerativer Kleinhirnerkrankung ist bereits in vorherigen Studien untersucht worden.

Studien zum Heben von Objekten fanden widersprüchliche Ergebnisse: In zwei Studien war die zeitliche Latenz zwischen dem Etablieren des Griiffs und dem Beginn der Bewegung vergrößert (Müller und Dichgans, 1994; Fellows u. a., 2001), in einer weiteren Studie ergab sich kein Unterschied (Nowak u. a., 2002). Patienten erzeugten zudem in zwei Studien größere Griffkräfte als Kontrollprobanden (Fellows u. a., 2001; Nowak u. a., 2002). Nowak u. a., 2002 fanden daneben niedrigere Korrelationskoeffizienten zwischen Griffkraft- und Lastkraft in der Patientengruppe. Verminderte Korrelationskoeffizienten zwischen Griffkraft- und Lastkraft wurden auch in einem Experiment zum Greifen nach Objekten beobachtet (Brandauer u. a., 2008).

Insgesamt sprechen diese Ergebnisse für eine Beeinträchtigung der Kopplung von Griffkraft und Lastkraft in der Gruppe der Kleinhirnpatienten. Die Auto-

4. Diskussion

ren erklären dies durch beeinträchtigte prädiktive Kontrolle der Griffkraft durch Forward-Modelle. Die Dauer des Kraftanstiegs ist in allen Experimenten < 500 ms (Wert aus Abbildungen geschätzt). Die Ergebnisse sind deshalb am ehesten mit der Phase des schnellen Kraftanstiegs in Abschnitt 1 der „Himbeer-Aufgabe“ vergleichbar. In Abschnitt 1 der „Himbeer-Aufgabe“ konnte hinsichtlich der Effizienzwerte kein Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

Weitere Studien untersuchten zyklische Kraftänderungen. Bei Rost u. a., 2005 bestand die Aufgabe darin, ein Objekt vertikal unterschiedlich schnell auf und ab zu bewegen (f ca. 0,5-1,7 Hz). Analysiert wurde die Aufgabe an Hand der Kreuzkorrelationsfunktion von Griffkraft und Lastkraft. Es fanden sich in der Patientengruppe niedrigere maximale Kreuzkorrelationskoeffizienten. Ein signifikanter Unterschied des Zeitpunktes des Maximums der Kreuzkorrelationsfunktion bestand nicht. Das erste Teilergebnis spricht für eine weniger genaue Kopplung beider Kräfte. Bei zwar niedrigeren Werten, aber ähnlichem Verlauf der Kreuzkorrelationsfunktion konnte jedoch eine gestörte zeitliche Ansteuerung der für Griff- und Zugkraft zuständigen Muskelgruppen nicht weiter erhärtet werden. Die Autoren schlagen daher vor, dass möglicherweise zwei verschiedene Forward-Modelle für das Abschätzen der notwendigen Kraftänderung sowie des zeitlichen Verlaufs der Kräfte bestehen, wobei nur ersteres bei Kleinhirnpatienten beeinträchtigt ist (Rost u. a., 2005).

Brandauer u. a., 2010 untersuchten zyklische Bewegungen mit einer Frequenz von 0,9 Hz in unterschiedlichen Kontexten. Dabei hielten Studienteilnehmer ein

4. Diskussion

an einen Motor befestigtes Objekt in der Hand. Im ersten Teilexperiment zog oder schob der Motor zyklisch an dem Objekt. Die Studienteilnehmer sollten es in der Ruheposition halten. Als nächstes sollten die Probanden an dem fixierten Objekt mit einer vorgegebenen Kraft ziehen oder schieben, wobei sie visuelles Feedback erhielten. Zuletzt sollten sie es frei bewegen. Es fanden sich bei allen Aufgaben in der Patientengruppe niedrigere Kreuzkorrelationskoeffizienten von Zug- und Lastkraft sowie eine übermäßige Griffkraft. In Kontrollexperimenten sollten die Probanden auf unvorhersehbare Bewegungen des Objekts reagieren. Auch hier ergaben sich niedrigere Kreuzkorrelationskoeffizienten sowie eine übermäßige Griffkraft in der Patientengruppe verglichen mit der Kontrollgruppe. Patienten sind damit sowohl hinsichtlich geplanter als auch reaktiver Aufgaben beeinträchtigt.

Die bisherigen Studien konnten bereits eine weniger ausgeprägte Kopplung von Griffkraft und Lastkraft mit beeinträchtigten Forward-Modellen erklären. Die „Himbeer-Aufgabe“ erweitert dennoch die Daten zur eingeschränkten Kopplung um einen neuen Aspekt. Bisher wurden nämlich nur sehr kurze einmalige Kraftanstiege (Müller und Dichgans, 1994; Nowak u. a., 2002; Brandauer u. a., 2008) oder zyklische Bewegungen (Rost u. a., 2005; Brandauer u. a., 2010) untersucht. Zyklische Bewegungen können als Abfolge alternierender Einzelbewegungen aufgefasst werden. Dabei bestehen regelmäßig (an den Scheitelpunkten der Bewegung) Rückmeldungen aus den FA-II-Afferenzen. Bei der „Himbeer-Aufgabe“ soll hingegen eine gleichmäßige langsame isometrische Bewegung durchgeführt werden. Während der gesamten Zugphase erhält das ZNS deshalb keine sensorischen Rückmeldungen aus den FA-II-Afferenzen, die im Sinne des Konzepts der „discrete event, sensory-driven control“ (Johansson und Cole, 1992) für die Steuerung von Motorprogrammen ver-

4. Diskussion

wendet werden könnten. Aus diesem Grund ist es für das ZNS umso wichtiger, die um nicht abzurutschen notwendige Griffkraft mit internen Forward-Modellen vorherzusagen. Gelingt die Vorhersage der Griffkraft nicht gut, könnte dies zu einer Dissoziation des Verlaufs von Griffkraft und Zugkraft führen.

Schnell Zugkraft und Lastkraft zu erhöhen ist im Alltag ständig erforderlich, beispielsweise beim Heben von Objekten. Für schnelle Kraftanstiege wie in Abschnitt 1 der „Himbeer-Aufgabe“ bestehen deshalb möglicherweise vorgefertigte Motorprogramme, bei denen beide Kräfte noch aufeinander abgestimmt sind. Erst wenn die Phase des Zugkraftanstiegs verlängert wird, was außerhalb von Experimentalbedingungen möglicherweise seltener vorkommt, werden präzise Vorhersagen der notwendigen Griffkraft erforderlich. Möglicherweise ist dies der Grund, warum nur in Abschnitt 2 eine Dissoziation der beiden Kräfte in der Patientengruppe beobachtet werden kann.

4.4. Assoziatives Lernen

In die „Himbeer-Aufgabe“ war ein Experiment zum assoziativen Lernen integriert. Dieses bediente sich der Methode der klassischen Konditionierung. Untersucht wurde, ob Patienten eine Reaktion auf einen CS, einen Ton, der der Stabfreigabe, dem US, vorrausging, reagieren konnten. Eine CR bestand dabei aus einer Änderung des Zugkraftverlaufs schon vor dem US. Für jede Person und jede Hand wurde der Anteil an Durchgängen mit nachgewiesener CR berechnet. Im Median betrug die CR-Inzidenz bei den Patienten 10% und bei den Kontrollprobanden 24%.

Für den Vergleich mit anderen Studien wurden auch Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet: Die mittlere CR-Inzidenz betrug für die Patienten

4. Diskussion

18±21% (Mittelw.±Std.Abw.). Allerdings bestand mit CBL 4, bei dem sich Konditionierungsraten $\geq 78\%$ zeigten, ein deutlicher Ausreißer. Ohne CBL 4 würden sich in der Patientengruppe Werte von 12±8% ergeben. In der Kontrollgruppe betrug die mittlere Konditionierungsrate 31±20%.

Eine systematische Zunahme der CR-Inzidenz von Block zu Block konnte nicht beobachtet werden. Ebenso konnte keine Veränderung des Eintretens der CR festgestellt werden. Genausowenig ergab sich eine Abnahme der CR-Inzidenz mit steigendem Alter des Studienteilnehmers, oder ein Zusammenhang von CR-Inzidenz und einem der klinischen Scores.

4.4.1. Bezug zu internen Modellen

Solange kein CS dem US vorausging, verfügte der Studienteilnehmer über keine Information über den Zeitpunkt der Stabfreigabe. Er verwendete dann möglicherweise ein internes Forward-Modell um eine Aktivität der FA-II-Afferenzen vorherzusagen. Blieben FA-II-Afferenzen aus, musste der Proband die Zugkraft erhöhen oder zumindest konstant halten.

Mit dem CS erhielt der Proband eine Information über den Zeitpunkt der Stabfreigabe. Er hatte nun die Möglichkeit, ein anderes internes Forward-Modell zu nutzen, um den Zeitpunkt der Stabfreigabe vorherzusagen und schon antizipatorisch während des CSUS-Fensters eine Bremsbewegung einzuleiten. Die höhere CR-Inzidenz in der Probandengruppe spricht für eine Kleinhirnbeteiligung am Lernen des Zusammenhangs und dem Wechsel von der „Zug“- zur „Brems“-

4. Diskussion

Bewegung.

Einschränkend muss aber gesagt werden, dass geringere CR-Inzidenzen in der Patientengruppe nicht nur durch fehlendes Erlernen des Zusammenhangs zwischen CS und US erklärt sein müssen. Die „Dysdiadochokinese“, die Beeinträchtigung, schnelle alternierende Bewegungen auszuführen, ist ein bekanntes Symptom cerebellärer Erkrankungen. Möglich erscheint es daher auch, dass das ZNS der Patienten zwar den Zusammenhang erkannte, es ihm aber nicht möglich war, schnell eine zur ersten Bewegung entgegengesetzte zweite Bewegung zu erzeugen.

4.4.2. Vorherige Ergebnisse zum assoziativen Lernen

Die Kleinhirnbeteiligung am assoziativem Lernen motorischer Aufgaben wurde mittels der klassischen Konditionierung von Reflexen bereits in mehreren Experimenten untersucht. Gemeinsam ist diesen, dass es sich um reaktive Bewegungsaufgaben handelte. Die ersten Studien erfolgten an Hand des Lidschlussreflexes, z.B. Topka u. a., 1993, Daum u. a., 1993, Woodruff-Pak u. a., 1996. Eine Übersicht gibt Gerwig u. a., 2007, (Review). Diese Studien beinhalten nicht nur Patienten mit degenerativer Erkrankung, sondern auch Patienten mit fokalen Läsionen. Es zeigen sich verminderte Konditionierungsraten und ein gestörtes Timing der CRs bei Patienten. Die Rolle des Kleinhirns an der klassischen Konditionierung des Lidschlussreflexes wurde zudem auch in fMRT-Studien untersucht (Ramnani u. a., 2000; Gerwig u. a., 2005, an Gesunden, bzw. an Patienten nach Kleinhirnfarkt).

Posturale Reflexe konnten ebenfalls mit klassischer Konditionierung beeinflusst

4. Diskussion

werden. Untersucht wurde hierbei der Flexorreflex im Liegen (Timmann u. a., 2000), und, für Rückschlüsse auf die Gang- und Standmotorik besser geeignet, im Stehen (Timmann u. a., 2013). Dabei bestand der US aus einer elektrischen Stimulation des N.tibialis. CR und UR wurden anhand von EMG-Ableitungen an verschiedenen Beinmuskeln bestimmt. Eine andere Klasse von Experimenten sind Untersuchungen zu posturalen Reaktionen. Probanden standen dabei zunächst in Ruhe auf einer Plattform. Der US bestand aus einem plötzlichen Abkippen der Plattform. Hier wurde neben dem EMG auch der Ort des Körperschwerpunktes gemessen (Kolb u. a., 2004). Stets zeigte sich eine niedrigere CR-Inzidenz in der Gruppe der cerebellären Patienten (Tab. 4.1). Weiterhin kam es insbesondere bei den Experimenten zu posturalen Reflexen zu veränderten URs.

4.4.3. Einordnung des Ergebnisses

Der Lidschlussreflex und der Flexorreflex stellen Schutzreflexe dar. Bei den Experimenten zur posturalen Reaktion hilft assoziatives Lernen, das Gleichgewicht zu wahren. Die schwerwiegenden Konsequenzen einer ausgebliebenen CR oder einer inadäquaten UR sind möglicherweise mitverantwortlich dafür, einen starken Anreiz zum Lernen zu haben. Bei den oben angesprochenen Studien konnten exponentielle Lernkurven für eine Zunahme der CR-Inzidenz beobachtet werden.

Von diesen genannten Paradigmata unterscheidet sich die „Himbeer-Aufgabe“ dadurch, dass sie assoziatives Lernen nicht in einer rein reaktiven Aufgabe untersucht. Vielmehr untersucht sie, ob ein laufendes Motorprogramm auf einen CS hin

Konditionierungsaufgabe	Studie	CR-Inzidenz	
		Patienten	Kontrollen
Lidschluss	Topka u. a., 1993	6,7±10,9%	48,9±26,5%
Lidschluss	Daum u. a., 1993	ca. 15%	ca. 33%
Lidschluss	Woodruff-Pak u. a., 1996	reduziert	
Lidschluss	Gervig u. a., 2005	11,0±3,5%	33,6±4,3%
Flexorreflex im Liegen	Timmann u. a., 2000	5,0±5,2%	29,6±19,9%
Flexorreflex im Stehen	Timmann u. a., 2013	5,47% ipsil. 8,1% kontral.	31,48% ipsil. 29,5% kontral.
Posturale Reaktion	Kolb u. a., 2004	5,2±3,7%	14,4±21,6%
Diese Studie		18±22% ohne CBL 4: 12±8%	31±21%

Tabelle 4.1.: Unter „Patienten“ sind nur die Ergebnisse der Studienteilnehmer mit degenerativer Kleinhirnerkrankung aufgeführt. Bei einigen Studien musste eine Abschätzung der CR-Inzidenzen aus Abbildungen vorgenommen werden.

4. Diskussion

modifiziert wird. Eine CR im Sinne einer Verminderung der Zugkraft erleichtert es, den sich nach dem US bewegenden Metallstab zu bremsen. Allerdings werden Probanden lediglich gebeten, den Metallstab zum Stillstand zu bringen. Gelingt es ihnen nicht, hat dies für sie keine negativen Konsequenzen. Es bestehen also kaum Anreize für eine bessere Ausführung der Aufgabe.

Vor diesem Hintergrund ist bemerkenswert, dass die CR-Inzidenzen in der „Himbeer-Aufgabe“ für die Gruppe der Kontrollprobanden mit denen der anderen Studien vergleichbar sind (Tab. 4.1). Die CR-Inzidenz bei den cerebellären Patienten ist ebenfalls vergleichbar den Werten bei Untersuchungen zum Lidschlussreflex und höher als bei Studien zum Flexorreflex und der posturalen Reaktion.

Bei den anderen Experimenten war eine zeitlich richtig abgestimmte CR wichtig, um nicht zu früh die Sicht zu verlieren (Lidschlussreflex), oder zu riskieren, vor der Perturbation das Gleichgewicht zu verlieren (posturale Reaktion, Flexorreflex). Eine für das Kleinhirn diskutierte Funktion ist die eines Zeitmessers (Braitenberg, 1967). Für den Lidschlussreflex konnte nachgewiesen werden, dass die CR bei Kontrollprobanden zeitlich näher an den US rückte (Topka u. a., 1993; Gerwig u. a., 2005). Auch für die posturale Reaktion zeigten sich in der Gruppe der Kontrollprobanden spätere CRs (Kolb u. a., 2004) als bei den cerebellären Patienten. Die Folgen einer zeitlich nicht richtig abgestimmten CR sind für den Probanden bei der „Himbeer-Aufgabe“ verglichen mit den anderen Paradigmata unerheblich. Dies könnte erklären, warum in der vorliegenden Studie anders als bei den übrigen Studien keine systematische Verlagerung der CR zum US hin zu beobachten ist.

Zuletzt ist noch der Patient CBL 4 mit CR-Inzidenzen $> 75\%$ zu erwähnen.

4. Diskussion

In einer der Studien zum Lidschlussreflex ist ein weiteres Beispiel eines Patienten mit degenerativer Kleinhirnerkrankung und einer CR-Inzidenz $> 50\%$ aufgeführt (Daum u. a., 1993). Hierfür sind zwei Erklärungsansätze möglich. Einerseits wäre es denkbar, dass auch für das assoziative Lernen feinmotorischer Aufgaben zuständige abgrenzbare Areale im Kleinhirn existieren, analog zu Larzell's Lobus VI für den Lidschlussreflex, und diese bei den beiden erwähnten Patienten wenig betroffen sind. Möglich scheint auch, dass bei den beiden Patienten Großhirn-Areale für das assoziative Lernen verantwortlich waren. Für den Lidschlussreflex sind im fMRT Aktivierungen neben dem Kleinhirn auch im Motor-/Prämotorkortex sowie im Hippocampus nachgewiesen (Ramnani u. a., 2000). Zwar konnten funktionelle Verbindungen dieser Areale mit dem Kleinhirn in Resting State fMRT-Untersuchungen nachgewiesen werden (Sang u. a., 2012), dennoch ist auch aufgrund von Daten aus tierexperimentellen Studien zum Lidschlussreflex davon auszugehen, dass assoziatives Lernen motorischer Aufgaben auch vollständig ohne Kleinhirnbeteiligung gelingen kann (Kelly u. a., 1990). Kleinhirnaktivität scheint mit den insgesamt niedrigeren CR-Inzidenzen in der Gruppe der cerebellären Patienten sowie den Beobachtungen von CBL 4 und dem Patienten aus Daum u. a., 1993 assoziatives Lernen motorischer Aufgaben zu begünstigen, nicht aber Voraussetzung zu sein.

4. Diskussion

In Zusammenschau der Ergebnisse der „Himbeer-Aufgabe“ mit den Untersuchungen zur klassischen Konditionierung von Reflexen zeigt sich, dass nicht nur reflektorische, sondern auch momentan ablaufende willkürliche feinmotorische Handlungen einer Beeinflussung durch assoziatives Lernen unterliegen können. An der Steuerung der Handmotorik sind eine Vielzahl kortikaler und subkortikaler Zentren beteiligt, weswegen eine eindeutige Rolle des Kleinhirns nicht selbstverständlich ist. Die geringeren CR-Inzidenzen in der Gruppe cerebellären Patienten während der „Himbeer-Aufgabe“ liefern einen weiteren Beleg für die Rolle des Kleinhirns an der Vorhersage und adäquaten Verrechnung sensorischer Reize.

4.5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Handmotorik cerebellärer Patienten mit einer neuartigen feinmotorischen Bewegungsaufgabe untersucht. Bei der „Himbeer-Aufgabe“ ist hervorzuheben, dass Probanden eine Zugkraft über ein Zeitintervall von 1-5 s entwickeln sollten. Erstmals wurde zudem die Modifikation aktiver Handbewegungen durch assoziatives Lernen untersucht.

Erstens konnten Schwierigkeiten cerebellärer Patienten einen gleichmäßigen Kraftanstieg zu erzeugen, beobachtet werden.

Zweitens konnte mit Hilfe der hier erstmals auf einen physiologischen Datensatz angewandten Stochastic Frontier Analysis eine weniger ausgeprägte Kopplung von Griffkraft und Lastkraft während späterer Phasen des Zugkraftanstiegs in der Patientengruppe nachgewiesen werden.

Drittens zeigte sich eine weniger häufige Änderung der Zugkraft nach einem konditionierenden Reiz in der Gruppe der cerebellären Patienten.

Erklärt werden können die drei Beobachtungen über die Beeinträchtigung interner Forward-Modelle. Eine länger dauernde isometrische Bewegungsaufgabe stellt besondere Anforderungen an das ZNS. Gemäß des Konzepts der „discrete-event, sensory-driven control“ erhält das ZNS nur am Anfang und am Ende der Bewegung für die Bewegungssteuerung geeignete sensorische Rückmeldungen. Dazwischen ist es auf Simulationen angewiesen. Gelingen keine adäquaten Vorhersagen, kann

4. Diskussion

dies zu einem nicht-linearen Zugkraftverlauf ebenso wie zu einer beeinträchtigten Kopplung von Griffkraft und Zugkraft führen. Assoziatives Lernen des Zusammenhangs zwischen etwa einem Ton und einer in der Folge notwendigen Handlungsänderung könnte es dem ZNS ermöglichen, mit Hilfe eines genaueren internen Forward-Modells den Zeitpunkt der erforderlichen Handlungsänderung besser abzuschätzen.

Mit den in dieser Arbeit objektivierten Defiziten cerebellärer Patienten konnte damit die Kleinhirnbeteiligung an internen Forward-Modellen sowie am assoziativen Lernen - Grundpfeilern sensomotorischer Konzepte - auch im Rahmen der Handmotorik weiter erhärtet werden.

Abkürzungsverzeichnis

ADCA-III Autosomal Dominant Ataxia III: langsam fortschreitende Ataxie des Erwachsenenalters; mehrere Genloci sind bekannt.

CR Conditioned Reaction: Reaktion auf den CS.

CS Conditioning Stimulus. Im „Himbeer-Experiment“: Ton, der dem Entblocken des Stabes vorangeht.

CSalone Durchgang, bei dem nur ein CS appliziert wird.

CSUS Durchgang, bei dem der CS und der US appliziert werden.

DH Dominante Hand.

ICARS International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome (Trouillas u. a., 1997).

LTD Long Term Depression. Lernmechanismus an Synapsen. Langfristig verminderte Erregbarkeit des postsynaptischen Neurons.

MSA-c Multisystem-Ataxie vom cerebellären Typ.

Abkürzungsverzeichnis

ndh Nicht-dominante Hand.

PE Performance Efficiency: Maß für die Effizienz der Griffkraft-Lastkraft-Kopplung.

R²_{LinearTrend} Gütemaß für die Schätzung der Zugkraft mit einem Ein-Geraden-Modell.

R²_{TwoSpline} Gütemaß für die Schätzung der Zugkraft mit einem Zwei-Geraden-Modell.

SAOA Sporadic adult onset ataxia of unknown aetiology: von MSA-c verschiedene nicht-hereditäre degenerative Ataxie des Erwachsenenalters.

SARA Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (Schmitz-Huebsch u. a., 2006).

SCA6 Spinocerebellar Ataxia 6: autosomal dominante hereditäre Ataxie, weitgehend selektive Beeinträchtigung von Kleinhirn und Propriozeption.

SFA Stochastic Frontier Analysis, Statistische Methode zur Bewertung von Effizienzen.

UR Unconditioned Reaction. Im „Himbeer-Experiment“: Abfallen der Zugkraft nach Stabfreigabe, bzw. Bremsen des Stabes.

US Unconditioned Stimulus. Im „Himbeer-Experiment“: Entblocken des Stabs.

USalone Durchgang, bei dem kein CS appliziert wird.

ZNS Zentralnervensystem.

Literatur

- Aigner D, C Lovell und P Schmidt (1977). „Formulation and estimation of stochastic frontier production function models“. *Journal of Econometrics* 6 (1), S. 21–37.
- Alstermark B und T Isa (2012). „Circuits for skilled reaching and grasping“. *Annual review of neuroscience* 35, S. 559–578.
- Anheim M, C Tranchant und M Koenig (2012). „The autosomal recessive cerebellar ataxias“. *The New England journal of medicine* 366 (7), S. 636–646.
- Barlow JS (2005). *The Cerebellum and Adaptive Control*. Cambridge University Press.
- Battese GE und TJ Coelli (1988). „Prediction of firm-level technical efficiencies with a generalized frontier production function and panel data“. *Journal of Econometrics* 38 (3), S. 387–399.
- Boecker H u. a. (2005). „Force level independent representations of predictive grip force-load force coupling: a PET activation study“. *NeuroImage* 25 (1), S. 243–252.
- Bracha V, L Zhao, KB Irwin und JR Bloedel (2000). „The human cerebellum and associative learning: dissociation between the acquisition, retention and extinction of conditioned eyeblinks“. *Brain research* 860 (1-2), S. 87–94.

Literatur

- Braitenberg V (1967). „Is the cerebellar cortex a biological clock in the millisecond range?“ *Progress in brain research* 25, S. 334–346.
- Brandauer B u. a. (2008). „Impairments of prehension kinematics and grasping forces in patients with cerebellar degeneration and the relationship to cerebellar atrophy“. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 119 (11), S. 2528–2537.
- Brandauer B, D Timmann, A Häusler und J Hermsdörfer (2010). „Influences of load characteristics on impaired control of grip forces in patients with cerebellar damage“. *Journal of neurophysiology* 103 (2), S. 698–708.
- Coelli T (1996). *FRONTIER, Version 4.1*.
- Coelli TJ und A Henningsen (2012). *frontier: Stochastic Frontier Analysis*.
- Daum I u. a. (1993). „Classical conditioning after cerebellar lesions in humans“. *Behavioral neuroscience* 107 (5), S. 748–756.
- Dean P, J Porrill, CF Ekerot und H Jörntell (2010). „The cerebellar microcircuit as an adaptive filter: experimental and computational evidence“. *Nature reviews. Neuroscience* 11 (1), S. 30–43.
- Dum RP und PL Strick (2002). „Motor areas in the frontal lobe of the primate“. *Physiology & behavior* 77 (4-5), S. 677–682.
- Ehrsson HH, A Fagergren, RS Johansson und H Forssberg (2003). „Evidence for the involvement of the posterior parietal cortex in coordination of fingertip forces for grasp stability in manipulation“. *Journal of neurophysiology* 90 (5), S. 2978–2986.
- Ekerot CF, M Garwicz und H Jörntell (1997). „The control of forelimb movements by intermediate cerebellum“. *Progress in brain research* 114, S. 423–429.

Literatur

- Fellows SJ u. a. (2001). „Precision grip deficits in cerebellar disorders in man“. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 112 (10), S. 1793–1802.
- Flanagan JR und AM Wing (1997). „The role of internal models in motion planning and control: evidence from grip force adjustments during movements of hand-held loads“. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 17 (4), S. 1519–1528.
- Gerwig M, FP Kolb und D Timmann (2007). „The involvement of the human cerebellum in eyeblink conditioning“. *The Cerebellum* 6 (1), S. 38–57.
- Gerwig M u. a. (2005). „Timing of conditioned eyeblink responses is impaired in cerebellar patients“. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 25 (15), S. 3919–3931.
- Gormezano I und E Kehoe (1975). „Classical conditioning: Some methodological-conceptual issue“. *Handbook of learning and cognitive processes*. Bd. Vol 2. Condition and behavior theory. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 143–179.
- Graziano MSA, CSR Taylor und T Moore (2002). „Complex movements evoked by microstimulation of precentral cortex“. *Neuron* 34 (5), S. 841–851.
- Haarmeier T und P Thier (2007). „The attentive cerebellum - myth or reality?“ *The Cerebellum* 6 (3), S. 177–183.
- Jenmalm P, C Schmitz, H Forssberg und HH Ehrsson (2006). „Lighter or heavier than predicted: neural correlates of corrective mechanisms during erroneously programmed lifts“. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 26 (35), S. 9015–9021.

Literatur

- Johansson RS und KJ Cole (1992). „Sensory-motor coordination during grasping and manipulative actions“. *Current opinion in neurobiology* 2 (6), S. 815–823.
- Johansson RS und G Westling (1984). „Roles of glabrous skin receptors and sensorimotor memory in automatic control of precision grip when lifting rougher or more slippery objects“. *Experimental brain research* 56 (3), S. 550–564.
- (1988a). „Coordinated isometric muscle commands adequately and erroneously programmed for the weight during lifting task with precision grip“. *Experimental brain research* 71 (1), S. 59–71.
- (1988b). „Programmed and triggered actions to rapid load changes during precision grip“. *Experimental brain research* 71 (1), S. 72–86.
- Johansson RS und JR Flanagan (2009). „Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks“. *Nature reviews. Neuroscience* 10 (5), S. 345–359.
- Johansson RS und G Westling (1991). „Afferent Signals During Manipulative Tasks in Humans“. *Somatosensory Mechanisms*. London: Macmillan Press, S. 25–48.
- Kaas JH, I Stepniewska und O Gharbawie (2012). „Cortical networks subserving upper limb movements in primates“. *European journal of physical and rehabilitation medicine* 48 (2), S. 299–306.
- Kandel ER, JH Schwarz und TM Jessell (1991). *Principles of Neural Science*. Third Edition. New York, USA: Elsevier Science Publishing Co., Inc.
- Kawato M u. a. (2003). „Internal forward models in the cerebellum: fMRI study on grip force and load force coupling“. *Progress in brain research* 142, S. 171–188.
- Kelly TM, CC Zuo und JR Bloedel (1990). „Classical conditioning of the eyeblink reflex in the decerebrate-decerebellate rabbit“. *Behavioural brain research* 38 (1), S. 7–18.

Literatur

- Klinke R u. a. (2005). *Physiologie: Ideal für die neue AO*. Deutsch. 5., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme.
- Kolb FP, S Lachauer, M Maschke und D Timmann (2004). „Classically conditioned postural reflex in cerebellar patients“. *Experimental brain research* 158 (2), S. 163–179.
- Kumbhakar SC und CK Lovell (2000). *Stochastic Frontier Analysis*. Cambridge University Press.
- Kutz DF, A Wölfel, D Timmann und FP Kolb (2007). „Detection of changes in grip forces on a sliding object“. *Journal of neuroscience methods* 166 (2), S. 250–258.
- Kutz DF u. a. (2009). „Spatio-Temporal Human Grip Force Analysis via Sensor Arrays“. *Sensors (Basel, Switzerland)* 9 (8), S. 6330–6345.
- Liem EIML, MA Frens, M Smits und JN van der Geest (2013). „Cerebellar activation related to saccadic inaccuracies“. *The Cerebellum* 12 (2), S. 224–235.
- Mai N u. a. (1988). „Control of isometric finger force in patients with cerebellar disease“. *Brain: a journal of neurology* 111 (Pt 5), S. 973–998.
- Middleton FA und PL Strick (1998). „Cerebellar output: motor and cognitive channels“. *Trends in cognitive sciences* 2 (9), S. 348–354.
- Müller F und J Dichgans (1994). „Dyscoordination of pinch and lift forces during grasp in patients with cerebellar lesions“. *Experimental brain research* 101 (3), S. 485–492.
- Nowak DA, J Hermsdörfer, C Marquardt und HH Fuchs (2002). „Grip and load force coupling during discrete vertical arm movements with a grasped object in cerebellar atrophy“. *Experimental brain research* 145 (1), S. 28–39.

Literatur

- Nowak DA u. a. (2004). „Predictive and reactive finger force control during catching in cerebellar degeneration“. *The Cerebellum* 3 (4), S. 227–235.
- Parlow SE und M Kinsbourne (1989). „Asymmetrical transfer of training between hands: implications for interhemispheric communication in normal brain“. *Brain and cognition* 11 (1), S. 98–113.
- Pavlov IP (1927). *Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. Oxford University Press: Humphrey Milford.
- Popa L, A Hewitt und T Ebner (2013). „Purkinje Cell Simple Spike Discharge Encodes Error Signals Consistent with a Forward Internal Model“. *The Cerebellum* 12 (3), S. 331–333.
- Ramnani N u. a. (2000). „Learning- and expectation-related changes in the human brain during motor learning“. *Journal of neurophysiology* 84 (6), S. 3026–3035.
- Rost K, DA Nowak, D Timmann und J Hermsdörfer (2005). „Preserved and impaired aspects of predictive grip force control in cerebellar patients“. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 116 (6), S. 1405–1414.
- Sang L u. a. (2012). „Resting-state functional connectivity of the vermal and hemispheric subregions of the cerebellum with both the cerebral cortical networks and subcortical structures“. *NeuroImage* 61 (4), S. 1213–1225.
- Schmitz-Huebsch T u. a. (2006). „Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale“. *Neurology* 66 (11), S. 1717–1720.
- Seidel K u. a. (2012). „Brain pathology of spinocerebellar ataxias“. *Acta neuropathologica* 124 (1), S. 1–21.

Literatur

- Thach WT, HP Goodkin und JG Keating (1992). „The cerebellum and the adaptive coordination of movement“. *Annual review of neuroscience* 15, S. 403–442.
- Timmann D, PC Baier, HC Diener und FP Kolb (2000). „Classically conditioned withdrawal reflex in cerebellar patients. 1. Impaired conditioned responses“. *Experimental brain research* 130 (4), S. 453–470.
- Timmann D u. a. (2010). „The human cerebellum contributes to motor, emotional and cognitive associative learning. A review“. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 46 (7), S. 845–857.
- Timmann D u. a. (2013). „Comparison of the classically conditioned withdrawal reflex in cerebellar patients and healthy control subjects during stance: I. Electrophysiological characteristics“. *The Cerebellum* 12 (1), S. 108–126.
- Topka H, J Valls-Solé, SG Massaquoi und M Hallett (1993). „Deficit in classical conditioning in patients with cerebellar degeneration“. *Brain: a journal of neurology* 116 (Pt 4), S. 961–969.
- Trouillas P u. a. (1997). „International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology“. *Journal of the neurological sciences* 145 (2), S. 205–211.
- University of California (2001). *Yorick interpreter language*.
- Wolpert DM, RC Miall und M Kawato (1998). „Internal models in the cerebellum“. *Trends in cognitive sciences* 2 (9), S. 338–347.
- Woodruff-Pak DS, JF Cronholm und JB Sheffield (1990). „Purkinje cell number related to rate of classical conditioning“. *Neuroreport* 1 (2), S. 165–168.

Literatur

Woodruff-Pak DS, M Papka und RB Ivry (1996). „Cerebellar involvement in eye-blink classical conditioning in humans“. *Neuropsychology* 10 (4), S. 443–458.

A. Problematik der Bewegungsdekomposition

Die Verbesserung der Beschreibung der Messdaten der Zugkraftkurve durch ein Modell mit zwei linearen Splines gegenüber einem Modell mit nur einer Regressionsgerade ist gegeben durch $R^2_{\text{Two-Spline}} - R^2_{\text{LinearTrend}}$. Sie ist von zwei Faktoren abhängig:

- dem Steigungsunterschied
- dem Zeitpunkt des Auftretens des Strukturbruchs.

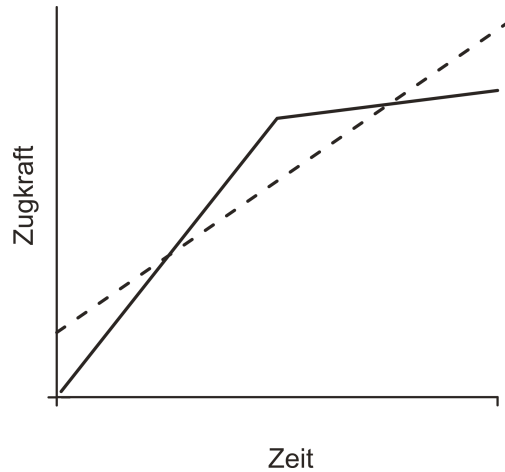
Die Verbesserung ist umso größer, je größer der Unterschied der Geradensteigungen in beiden Abschnitten ist (Abb. A.1b). Weiterhin müssen beide Teilabschnitte einen relevanten Anteil an der Gesamtdauer haben, damit eine Betrachtung separater Steigungen sinnvoll ist und es zu einer Verbesserung der Datenbeschreibung kommen kann. Aus diesem Grund besteht ein nicht-monotoner Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Strukturbruchs und dem Ausmaß der Verbesserung (Abb. A.1c).

Steigungsunterschied und Auftreten des Strukturbruchs bedingen zudem das Ausmaß der Verbesserung gemeinsam. Dies liegt daran, dass der Beitrag eines Ab-

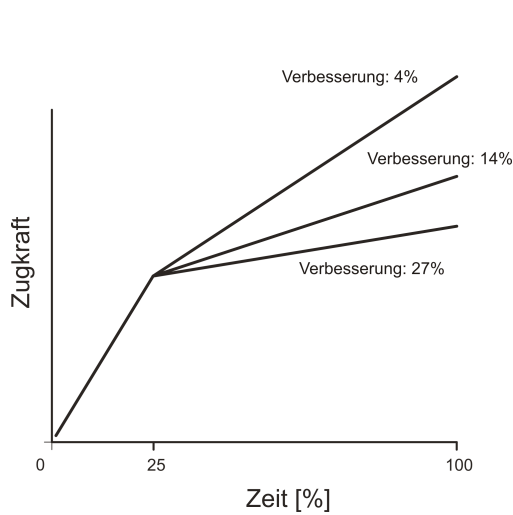
A. Problematik der Bewegungsdekomposition

schnitts zur Gesamtvarianz sowohl von der Steigung als auch von seinem Anteil an der Gesamtdauer abhängig ist. Ist der Steigungsunterschied besonders groß, kann eine kurze Dauer ausreichen, um die Daten deutlich besser durch ein Zwei-Geraden-Modell zu beschreiben. Wird der Abschnitt mit der deutlich größeren Steigung aber anteilmäßig zu groß, würde dieser Abschnitt eine Schätzung mit einer einfachen Regressionsgerade dominieren. In diesem Fall werden die Anpassungsgüten eines Ein-Geraden-Modells und eines Modells mit zwei linearen Splines immer ähnlicher, und die Verbesserung daher kleiner. Diese Überlegungen erklären, warum der Kurvenverlauf des Ausmaßes der Verbesserung für große Abfälle der Geradensteigung von Abschnitt 1 zu Abschnitt 2 besonders steil ist (Abb. A.2).

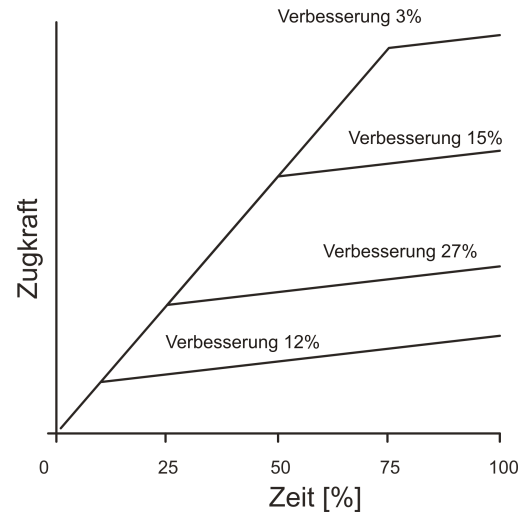
A. Problematik der Bewegungsdekomposition



(a) angenommener zweiphasiger Zugkraftverlauf



(b) Verbesserung, Einfluss des Steigungsunterschieds



(c) Verbesserung, Einfluss der Dauer

Abbildung A.1.: Einflussfaktoren für die Modellverbesserung: Sowohl der Steigungsunterschied (b) als auch der Zeitpunkt des Strukturbruchs (c) haben Einfluss auf das Ausmaß der Modellverbesserung durch das Einbeziehen eines zweiphasigen Zugkraftverlaufs. **a)** Angenommener zweiphasiger Zugkraftverlauf und das Eingeraden-Modell, welches die Daten am besten beschreibt. **b)** Steigungsabfälle auf 10, 20 und 40% des Ausgangswertes und Ausmaß der Verbesserung, **c)** Steigungsabfall nach 10, 25, 50 und 75% der gesamten Durchlaufdauer auf 10% des Ausgangswerts, und Ausmaß der Verbesserung ($R^2_{\text{TwoSpline}} - R^2_{\text{LinearTrend}}$). Beachtenswert ist der nicht monotone Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Auftretens des Steigungsabfalls und der Verbesserung der Datenbeschreibung durch ein Modell mit zwei Splines.

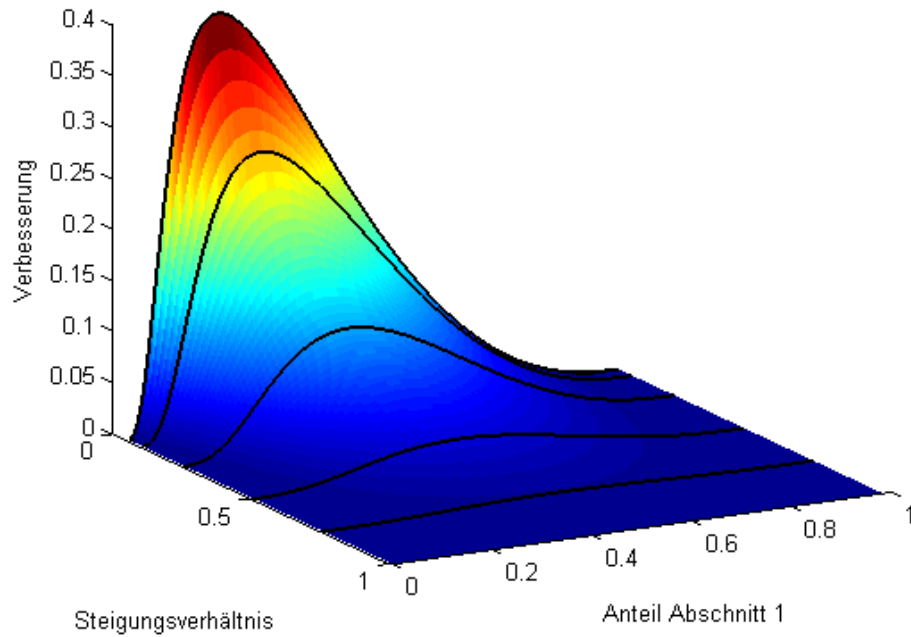


Abbildung A.2.: Einfluss von Steigungsverhältnis und Auftreten des Strukturbruchs auf die Modellverbesserung Sowohl der Unterschied der Steigung als auch die relative Dauer der beiden Teilabschnitte beeinflussen das Ausmaß der Verbesserung der Datenbeschreibung durch ein Zwei-Geraden-Modell verglichen mit der Beschreibung durch nur eine Gerade. x-Achse: Anteil von Abschnitt 1 an der Gesamtdauer, y-Achse: Verhältnis der Steigungen als (Steigung Abschnitt 2 / Steigung Abschnitt 1), z-Achse: Ausmaß der Verbesserung ($R^2_{\text{TwoSpline}} - R^2_{\text{LinearTrend}}$). Die schwarzen Linien illustrieren das Ausmaß der Verbesserung für unterschiedliches Auftreten des Strukturbruchs für Steigungsverhältnisse von 0,05, 0,1, 0,25, 0,5 und 0,75

B. Details zu Stochastic-Frontier-Modellen

Für die Schätzung der SFA-Modelle wird das R-Paket „frontier“, (Coelli und Henningsen, 2012), verwendet. Aus „R“ wird dabei auf FRONTIER, Version 4.1 (Coelli, 1996) zurückgegriffen.

Detaillierte Ergebnisse der Modellschätzungen sowie alle von „frontier“ ausgegebenen Modellparameter finden sich in den Tabellen B.1a und B.1b. Da SFA-Modelle zur Beschreibung von Datensätzen mit möglicher Ineffizienz dienen, wird erst an Hand der Residuen der Kleinstquadrat-Regression mögliche Ineffizienz nachgewiesen. Die Funktionen des R-Paket „frontier“, (Coelli und Henningsen, 2012) betrachten ein SFA-Modell nur dann als angemessen, wenn die Verteilung der Kleinstquadrat-Residuen linksschief (Schiefe < 0) ist. Da auch eine Kleinstquadrat-Schätzung vorgenommen wurde, erfolgte mit Abb. B.1 eine Darstellung der Modellschätzung von Kleinstquadrat-Regressions- und SFA-Ergebnissen. Es zeigt sich hier, dass in SFA-Modellen die Gerade des Optimums nach oben verschoben ist und eine ähnliche Steigung aufweist wie eine Kleinstquadrat-Regressionsgerade. Das Programm gibt weiterhin nicht die im Text erwähnten Parameter $\sigma_{u,v}$ un-

B. Details zu Stochastic-Frontier-Modellen

mittelbar aus, sondern die Gesamtvarianz der Residuen, $\sigma^2 = \sigma_u^2 + \sigma_v^2$, sowie das Verhältnis $\gamma = \sigma_u^2/\sigma^2$.

	Schätzwert	Std.-Fehler	P(> z)
α	0,69	0,02	<0,001
β	0,72	0,01	<0,001
$\sigma^2 = \sigma_u^2 + \sigma_v^2$	0,73	0,03	<0,001
$\gamma = \sigma_u^2/(\sigma_u^2 + \sigma_v^2)$	0,95	0,01	<0,001
<hr/>			
α_{KQ}	-0,02		
β_{KQ}	0,77		
Schiefe der KQ-Residuen:	-2,03		
<hr/>			
(a) Abschnitt 1			
	Schätzwert	Std.-Fehler	P(> z)
α	0,01	0,02	0,61
β	0,88	0,01	<0,001
$\sigma^2 = \sigma_u^2 + \sigma_v^2$	2,20	0,08	<0,001
$\gamma = \sigma_u^2/(\sigma_u^2 + \sigma_v^2)$	0,97	0,00	<0,001
<hr/>			
α_{KQ}	-1,19		
β_{KQ}	0,93		
Schiefe der KQ-Residuen:	-1,54		
<hr/>			
(b) Abschnitt 2			

Tabelle B.1.: SFA-Modellparameter Die obere Hälfte der Tabellen bezieht sich jeweils auf SFA-Modelle. Die untere Hälfte bezieht sich auf Ergebnisse von Kleinstquadrat-(KQ-)Regressionsmodellen. Es zeigt sich, dass die Steigungsparameter β vergleichbar und die Achsenabschnittsparameter α bei SFA-Modellen höher sind.

B. Details zu Stochastic-Frontier-Modellen

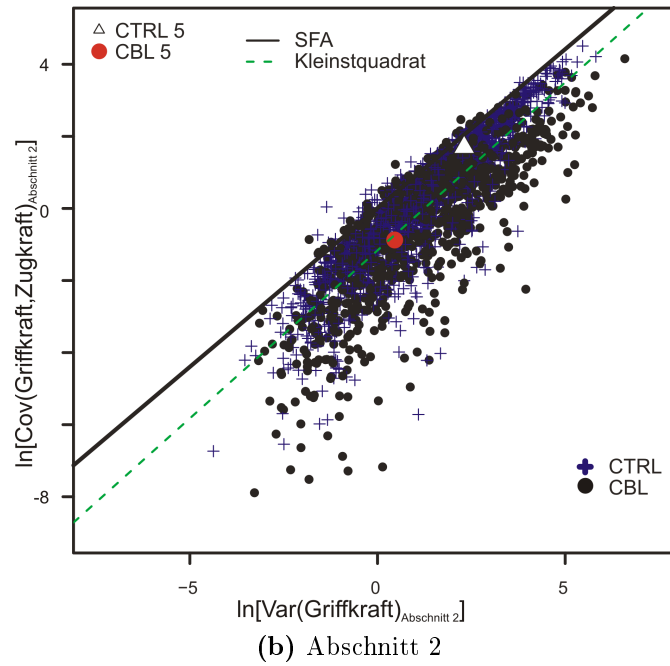
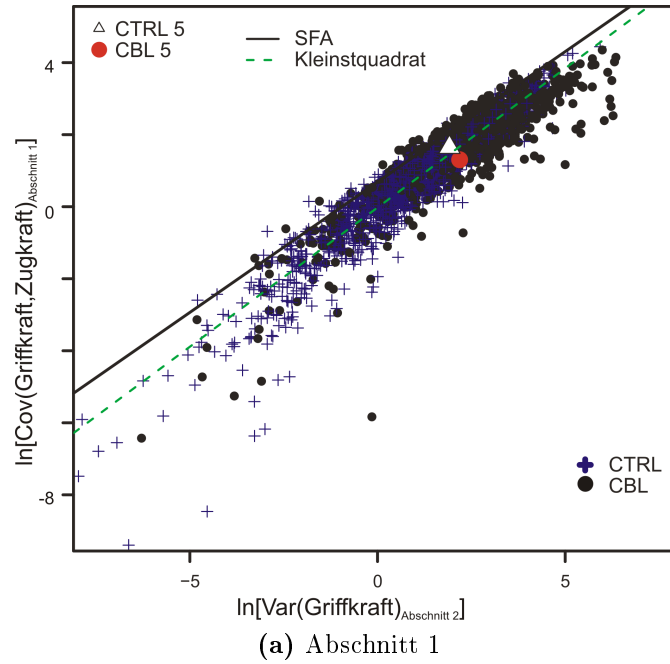


Abbildung B.1.: Kleinstquadrat-Regressions- und SFA-Modelle im Vergleich: Für eine detaillierte Erklärung siehe Abb. 3.7. Zusätzlich zum SFA-Modell (schwarze durchgezogene Linie) sind Ergebnisse von Kleinstquadrat-Regressionsmodellen gezeigt (grüne gestrichelte Linie). Bei ähnlicher Geradensteigung sind die SFA-Geraden verglichen mit den Kleinstquadrat-Geraden nach oben verschoben.

C. Publikationen

Vorläufige Ergebnisse der Arbeit sind bereits während der Anfertigung an folgender Stelle veröffentlicht worden:

Peer-reviewed:

- T. Meindl, B.C. Schmid, D. Timmann, F.P. Kolb. und D.F. Kutz. (2012). „Contribution of the cerebellum to the coupling of grip force and pull force during an isometric precision grip task“. *The Cerebellum (London, England)*, 11 (1), S.167180.
- D.F. Kutz, A. Wölfel, T. Meindl, D. Timmann und F.P. Kolb. (2009). „Spatio-Temporal Human Grip Force Analysis via Sensor Arrays“. *Sensors (Basel, Switzerland)* 9 (8), S. 6330-6345.

Kongressbeiträge:

- D.F. Kutz, T. Meindl, B.C. Schmid, D. Timmann und F.P. Kolb. (2010). „Grip force learning during precision grip tasks“. *Acta Physiologica*, 198, Suppl. 677:S-Sun
- D.F. Kutz, B.C. Schmid, T. Meindl, D. Timmann und F.P. Kolb (2011). „Decomposition of an isometric precision grip task in patients with degenerative cerebellar disease“. *Acta Physiologica*, 201, Suppl. 682: S54.

C. Publikationen

- B.C. Schmid, T. Meindl, D. Timmann, F.P. Kolb und D.F. Kutz. (2011). „Characteristic changes in the EMG activity of cerebellar patients during a precision grip task“. *Acta Physiologica*, 201, Suppl. 682: P156.
- T. Meindl, B.C. Schmid, D. Timmann, F.P. Kolb und D.F. Kutz. (2011). „Quantification of the efficiency of grip-force to pull-force coupling in patients with degenerative cerebellar disease“. *Acta Physiologica*, 201, Suppl. 682: P 160

D. Erklärungen

Im Folgenden finden sich Erklärungen über

- das selbstständige Verfassen der Arbeit, die Angabe aller Quellen und, dass die Arbeit nicht an anderer Stelle zum Erlangen eines akademischen Grades eingereicht wurde;
- das Übereinstimmen der elektronischen und gedruckten Version dieser Arbeit.

Eidesstattliche Versicherung

Meindl, Tobias

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Einschränkungen der Handmotorik bei Patienten mit degenerativer
Kleinhirnerkrankung während einer isometrischen Bewegungsaufgabe**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 13.04.2014

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand



Dekanat Medizinische Fakultät



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Meindl, Tobias

Name, Vorname

Eggernstraße 10

Straße, Hausnummer

81667 München

PLZ, Ort

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel
Einschränkungen der Handmotorik bei Patienten mit degenerativer
Kleinhirnerkrankung während einer isometrischen Bewegungsaufgabe

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 13.04.2014

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand